Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

DER EINFLUSS DER PROBETHORAKOTOMIE AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT BRONCHIALCARCINOM IM VERGLEICH ZUM PRIMÄR INOPERABLEN BESTRAHLTEN BRONCHIALCARCINOM

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Eberhard Eckert
aus Würzburg

26.9.1972

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

DER EINFLUSS DER PROBETHORAKOTOMIE AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT VON PATIENTEN MIT BRONCHIALCARCINOM IM VERGLEICH ZUM PRIMÄR INOPERABLEN BESTRAHLTEN BRONCHIALCARCINOM

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Eberhard Eckert
aus Würzburg

26.9.1972

Referent: Professor Dr. med. H. J. Viereck

Korreferent: Professor Dr. med. E. Kern

Dekan: Professor Dr. med. K. H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Indikation zur Thorakotomie	2
III.	Häufigkeit der Probethorakotomie und praeoperative Aussage über die Operabilität des Bronchialcarcinoms	3
IV.	Lokale Ursachen der Inoperabilität	4
V.	Einteilung der Thorakotomien und Operationstechnik	5
VI.	Postoperative Komplikationen nach einer Thorakotomie	7
VII.	Operationsstreß und Einwirkung auf den Carcinomverlauf	9
VIII.	Zum Begriff der Operationsletalität nach Probethorakotomien	12
IX.	Eigene Ergebnisse	14
X.	Diskussion	38
XI.	Zusammenfassung	46
Literatur		48

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0088

I. EINLEITUNG

Thoraxchirurgische Eingriffe, die wegen eines Bronchialcarcinoms vorgenommen werden, enden auch heute noch, bei aller verfeinerten praeoperativen Technik, in einem relativ hohen Prozentsatz der Fälle als Probethorakotomie.

Die Ursache liegt darin, daß die eigentliche Entscheidung über Operabilität oder Inoperabilität eines Bronchialcarcinomtumors in vielen Fällen erst mit Sicherheit am offenen Thorax gestellt werden kann.

Im Falle einer solchen Probethorakotomie, die immer ursprünglich unter dem Gesichtspunkt einer operativen Entfernung des Krankheitsherdes vorgenommen wurde, bleibt der eigentliche Tumor unverändert in der Brusthöhle des Patienten zurück.

Namhafte Strahlentherapeuten haben in der letzten Zeit besonders in Kongressen und Veröffentlichungen darauf hingewiesen, daß nach einer Probethorakotomie die Aufgabe des Radiologen, nämlich einen heilenden Einfluß auf den Verlauf eines Bronchialcarcinomleidens durch die Bestrahlung auszuüben, wesentlich erschwert sei.

Neben der Verschlechterung der Aussichten auf eine erfolgreiche Bestrahlung glaubt man in der Probethorakotomie einen Eingriff zu erkennen, der ursächlich mit einem schnelleren Tod der Kranken und somit mit einer Verkürzung der Überlebenschancen der Patienten in einem direkten Zusammenhang steht.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, an Hand des Krankenguts der chirurgischen Universitätsklinik Würzburg zu überprüfen, ob eine Probethorakotomie einen wesentlichen Einfluß auf die Überlebenszeit eines an Bronchialcarcinom Erkrankten zur Folge hat.

An Hand primär inoperabler, bestrahlter Bronchialcarcinomfälle soll diese Fragestellung vergleichend beantwortet werden.

II. INDIKATION ZUR THORAKOTOMIE

Nach wie vor stellen Operation und Bestrahlung die einzig wirksamen Behandlungsmethoden des Bronchialcarcinoms dar. Es erscheint daher verständlich, daß gerade einer richtigen und frühzeitigen Indikationsstellung zur Thorakotomie der entscheidende Einfluß auf das weitere Schicksal eines an Bronchialcarcinom erkrankten Menschen zukommt.

Bleibt im Falle röntgenologischer, bronchoskopischer, mediastinoskopischer und eventuell bioptischer Voruntersuchungen dennoch die eigentliche Operationsindikation unklar, so erhebt sich die Frage: Soll man eine Thorakotomie durchführen oder nicht?

Für die Durchführung eines solchen Eingriffs spricht die Tatsache, daß in fast 10 % der Fälle mit fraglicher Inoperabilität doch noch die Chance einer Resektionsmöglichkeit gegeben ist, vor allem dann, wenn dem Eingriff eine Bestrahlung von etwa 3000 RHD vorausgegangen ist (VIERECK, 1972) (1).

Im Falle einer frühzeitig einsetzenden Bestrahlung nach einer Probethorakotomie (Beginn am neunten postoperativen Tag) läßt sich, wie VIEHWEGER (1972) (2) gezeigt hat, durchaus noch eine therapeutische Beeinflussung des Tumorleidens mit röntgenologisch meßbarer Verkleinerung des Primärtumors nachweisen.
Zum anderen hat die Probethorakotomie für die Bestrahlungsbehandlung den großen Vorteil, daß eine genaue Beschreibung des Lokalbefundes für die Lokalisation des Bestrahlungsfeldes mit dem Operationsbericht vorliegt. Es hat sich bewährt, einzelne entfernt liegende Drüsen mit Silberklips für eine bessere Lokalisation kenntlich zu machen (VIERECK, 1972) (1).

Bei Bestätigung einer Inoperabilität nach einer Probethorakotomie ist jedoch nach Ansicht mancher Strahlentherapeuten die Aussicht auf eine erfolgreiche nachfolgende Bestrahlung verschlechtert und die Situation des Kranken noch desolater als vorher. H. VIETEN (1969) (3) weist u. a. dar-

auf hin, daß junges Narbengewebe die Strahlensensibilitätsdifferenz zwischen dem Tumor und seiner Umgebung verkleinert und somit eine wirksame Bestrahlung verringert. Eine Auffassung, auf die noch später einzugehen sein wird und die sich an unserem Krankengut nicht bestätigen ließ.

III. HÄUFIGKEIT DER PROBETHORAKOTOMIE UND PRAEOPERATIVE AUSSAGE ÜBER DIE OPERABILITÄT DES BRONCHIALCARCINOMS

Eine einfache Betrachtung der Häufigkeit der Probethorakotomien bei Bronchialcarcinomkranken an verschiedenen chirurgischen Kliniken gibt einen Hinweis auf die schwierige Problematik in der operativen Behandlung des Bronchialcarcinoms. Zeigen doch gerade die Probethorakotomien Grenzen chirurgischer Möglichkeiten auf und beweisen mit ihrem Vorhandensein, auch bei allem Fortschritt in der praeoperativen Diagnosetechnik, eine immer noch unvollkommene praeoperative Beurteilung der Operabilität des Bronchialcarcinoms.

Die Häufigkeit der Probethorakotomien ist in den letzten Jahren infolge einer verfeinerten praeoperativen Diagnostik deutlich zurückgegangen. Sie betrug z. B. noch im Jahre 1951 31,7 % (FREY) beziehungsweise 36,6 % nach einer Statistik von OCHSNER; CHURCHILL hatte dagegen nur 24,1 % Probethorakotomien zu verzeichnen (4). So gibt z. B. M. THÜMMLER (1968)(5) für die Probethorakotomie eine Häufigkeit von 10 % an, mit dem Hinweis, daß trotz einer deutlichen Verbesserung der Operabilitätsbeurteilung beim Bronchialcarcinom zumindest ein geringer Prozentsatz von Probethorakotomien nicht zu vermeiden sei, die ihre Begründung in bisher nicht erkannten Lymphknotenmetastasen finden.

Bezüglich der praeoperativen Aussage über die Operabilität des Bronchialcarcinoms unterscheidet E. HASCHE (1968) (6) zwei Gesichtspunkte:

1. die Beurteilung der allgemeinen Operationsfähigkeit des Kranken nach klinischen und funktionellen Gesichtspunkten,
2. die Beurteilung der Operabilität des Tumors selbst bezüglich seiner Ausdehnung und Nachbarschaftsbeziehungen und hinsichtlich der regionären Lymphknotenmetastasen.

Es ist besonders wichtig, bereits praeoperativ zu einer möglichst exakten Stadieneinteilung des Tumors zu kommen, wobei man das sog. TNM-System anwendet (7). Mit dessen Hilfe kann der jeweilige Zustand nach der Größe des Primärtumors und nach dem Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen definiert und eingeordnet werden.

Für eine lokale Operabilitätsbeurteilung stehen folgende Untersuchungsmethoden zur Verfügung:

a) die röntgenologische Untersuchung (insbesondere die Tomographie)
b) die bronchoskopische Untersuchung (evtl. mit Bronchographie)
c) die Mediastinoskopie nach CARLENS
d) diagnostische Lymphknotenbiopsien (als supraclavikuläre Lymphknotenbiopsie nach DANIELS oder Lymphknotenbiopsie im Rahmen einer Mediastinoskopie, oder die blinde Pleurabiopsie nach FRANKLIN-SILVERMANN).

IV. LOKALE URSACHEN DER INOPERABILITÄT

Hat man sich zu einer Thorakotomie im Rahmen einer Bronchialcarcinomerkrankung entschlossen, so sind es ausschließlich die lokalen Gegebenheiten, die der Chirurg in situ vorfindet, ob ein Bronchialcarcinomtumor sich als resezierbar erweist oder nicht. Den eigentlichen Grund, warum eine Thorakotomie in vielen Fällen als eine Probethorakotomie endet, liefert also der Tumor selbst. Praeoperativ nicht erkannte mediastinale Lymphknotenmetastasen, eine beginnende Carcinose der Pleura, ein Übergreifen des Tumors auf die Nachbarorgane des Mediastinums, auf Zwerchfell oder Brustwand, sind zwingende Gründe, die erst am offenen Thorax in vollem

Ausmaß zu Tage treten und die den Operateur veranlassen, den geöffneten Brustkorb wieder zu verschließen und den Eingriff als eine Probethorakotomie zu beenden.

Nach J. SCHNETZER u. G. SALZER (1968) (8) bedeuten im einzelnen eine Umscheidung der vena cava superior, eine Infiltration der Aortenwand oder der Speiseröhre, ein Ausbrechen des Tumors aus der oberen Thoraxapertur sowie eine breitflächige Infiltration des Tumors in Brustwand oder Zwerchfell sichere Inoperabilität. Ein infiltratives Wachstum in den linken Vorhof bis nahe an den Sinus coronarius bedeutet ebenfalls Inoperabilität.

Bei einem umschriebenen Übergreifen des Tumors auf den Nervus phrenicus kann u. U. noch eine Operabilität vorliegen (Pericardteilresektion). Die Phrenicusparese ist demnach kein absolutes Inoperabilitätszeichen.

K. H. BAUER (1963) (9) gibt den Stellenwert der Probethorakotomie an, indem er sie auf solche Fälle beschränkt, in denen die Diagnose weder bronchoskopisch (peripherer Sitz oder Lokalisation im Oberlappen) noch ausreichend tomo- oder bronchographisch gesichert werden kann.

Am Ende seiner Ausführungen stellt er die Frage: "Wer wollte solche Probeoperationen vermeiden, wenn sie, wie nicht selten, die letzte Chance der Heilung bedeuten?"

V. EINTEILUNG DER THORAKOTOMIEN UND OPERATIONSTECHNIK

Die verschiedenen Arten der Thorakotomie erlauben eine Orientierung über die Methodik der zur Verfügung stehenden chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des Bronchialcarcinoms. Eine eingehende Betrachtung über den Operationsverlauf einer Probethorakotomie gibt Hinweise auf die Schwere und eventuelle Tragweite eines solchen Eingriffs.

Es lassen sich im allgemeinen drei Arten der Thorakotomie unterscheiden (W. SCHIESSLE u. O. MONOD, 1955) (10).

1.: die Probethorakotomie: Der Thorax wird eröffnet, um anschließend die Entfernung eines diagnostisch klaren Krankheitsherdes nach Prüfung seiner Ausdehnung und Operabilität zu bestimmen.

2.: die diagnostische Thorakotomie mit Eröffnung des Brustkorbes, um durch Inspektion, Palpation und gegebenenfalls durch Biopsie des fraglichen Lungenherdes mit anschließender histologischer Schnelluntersuchung zu einer sicheren Diagnose zu kommen.

3.: schließlich diejenigen Thorakotomien, mittels deren man bei gegebener Diagnose und festgelegtem Operationsplan einen Krankheitsherd im Inneren entfernt. Hier spricht man z. B. von Lobektomie, Segmentresektion, Dekortikation etc. und vernachlässigt die Bezeichnung "Thorakotomie". Man könnte in diesem Falle auch von einer "therapeutischen Thorakotomie" sprechen, da ein echter Heilungszweck verfolgt wird.

Im Rahmen der allgemeinen Operationstechnik unterscheiden H. FRANKE u. W. IRMER (11) im wesentlichen vier Formen der großen Brustkorbschnitte, die mehr oder weniger in Richtung des Rippenverlaufs angelegt werden:

1. die Standardthorakotomie in Seitenlagerung
2. die anterolaterale Thorakotomie (Herzoperationen, Tumoren des oberen Mediastinums)
3. die posterolaterale Thorakotomie (hintere Mediastinaltumoren)
4. die bilaterale transsternale Thorakotomie (Herzoperationen).

Als letztes seien noch die sogenannten "unteren Thorakotomien" erwähnt, indiziert bei Zwerchfell- oder Osophagusoperationen.

Die hier in Würzburg an der Chirurgischen Universitätsklinik durchgeführte Variation der posterolateralen Thorakotomie in OVERHOLTscher Bauchlagerung sei kurz skizziert:

Der Schnitt umzieht das Schulterblatt und endet paravertebral 3 bis 4 cm von der Wirbelsäule entfernt. Nach Durchtrennung der Haut, des subcutanen Fettgewebes und der Muskulatur erfolgt die Eröffnung des Thorax nach subperiostaler Resektion der 5., 6. oder 7. Rippe durch das Periostbett. Verwachsungen werden scharf oder stumpf eventuell extrapleural

gelöst.

Durch Einsetzen und langsames Spreizen des Rippensperrers wird der Zugangsweg in das Operationsfeld vergrößert. Es erfolgt jetzt Abklärung des Befundes durch Inspektion und vorsichtiges Betasten der Hilusgebilde und Entscheidung der Operabilität. Es ist unter allen Umständen zu vermeiden, daß sich eine Inoperabilität erst während einer begonnenen Operation herausstellt. Der Abschluß erfolgt mit dem Einlegen der Doppelschlauchdrainage und Verschluß des Intercostalraums. Ein Blutverlust wird soweit als möglich auf ein Minimum reduziert. Für die gesamte Dauer einer solchen Thorakotomie werden von Beginn bis Ende der Narkose in der Regel 90 Minuten verstreichen.

Unmittelbar postoperativ erfolgt eine Röntgenkontrolle, am ersten postoperativen Tag wird der Drainageschlauch entfernt, am neunten Tag beginnt die erste Bestrahlung.

VI. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN NACH EINER THORAKOTOMIE

Eine operative Eröffnung der Brusthöhle birgt auch im Falle einer Probethorakotomie, wo der Eingriff ohne eine chirurgische Entfernung des Krankheitsherdes wegen Inoperabilität abgebrochen werden muß, Gefahrenmomente in sich. Der Eingriff als solcher hat notwendigerweise eine Störung physiologischer Funktionsabläufe zur Folge, die sich zwangsläufig nach einer Thorakotomie in einer Störung so vitaler Funktionen wie Atmung und Kreislauf zeigen.

Betrachtet man zunächst einmal die unmittelbaren Folgen, die nach einer Thorakotomie auftreten können, so lassen sich allgemeine Komplikationen und solche, die nach speziellen thoraxchirurgischen Eingriffen erscheinen können, unterscheiden. Im Rahmen einer bloßen Probethorakotomie kommen wohl in erster Linie allgemeine postoperative Komplikationsmöglichkeiten nach der Eröffnung des Brustkorbes in Betracht.

Nach E. KERN (1969) (12), der eine Zusammenfassung der Komplikationen nach Thoraxoperationen und -verletzungen gibt, zählt hierzu in erster Linie das Entstehen eines postoperativen Hämatothorax, da jeder thoraxchirurgische Eingriff ein blutig-seröses Exsudat nach sich zieht, wobei Fibrinausschwitzungen spätere Verschwartungen begünstigen.

Besondere, durch einen Hämatothorax begründete Gefahren erklären sich in einer mechanischen Behinderung der Ventilation, mit nachfolgender arterieller Hypoxämie, die nach KERN über eine metabolische Azidose zum Schock führen kann.

Bei gleichzeitiger Kompression herznaher Venen, mit Verminderung des Blutangebots an das Herz, führt eine Abnahme des Herzminutenvolumens in ein bedrohliches Zustandsbild.

Postoperative Atelektasen (meist sogenannte Obturationsatelektasen, z. B. durch eingedicktes Bronchialsekret verursacht) verursachen ebenfalls Komplikationen. Störungen der Ventilation und des Gasaustausches der Lunge sind ebenfalls die Folge, eine atelektatisch bedingte Einengung der terminalen Lungenstrombahn führt zu einer Mehrbelastung des rechten Ventrikels.

Pneumothorax und selten ein Mediastinalemphysem, nach Verletzung der parietalen Pleura, rechnet man weiterhin zu den allgemeinen Komplikationen in der Thoraxchirurgie, und sie ergeben weitere Gefahrenmomente für den operierten Kranken, insbesondere bei Hohlvenenkompression nach Luftansammlungen im Mediastinum.

Seltene Pleuraempyeme begünstigen besonders spätere Verschwartungen und Pleuraadhäsionen (aszendierte Keime im Drainageschlauch), die die bei einem Bronchialcarcinomkranken ohnehin gestörte Atemtätigkeit noch erheblich einschränken können.

VII. OPERATIONSSTRESS UND EINWIRKUNG AUF DEN CARCINOMVERLAUF

Bereits die Berücksichtigung allgemeiner Komplikationsmöglichkeiten nach einer Thorakotomie lassen daran denken, daß ein Patient wie in unserem Falle nach einer Probethorakotomie bei einem Bronchialcarcinomleiden gegenüber einem nicht operierten Bronchialcarcinomkranken benachteiligt sein kann. Denn die Probethorakotomie ändert nichts an seiner eigentlichen Krankheit, der Tumor ist nach wie vor vorhanden, hinzu kommen aber noch die Belastungen einer Operation. An dieser Tatsache kann auch die heutige schonende Narkose- und Operationstechnik leider nicht vorübergehen.

Zum anderen muß man die Möglichkeit erwägen, ob zwischen einem operativen Eingriff wie einer Probethorakotomie und einer daraus möglichen Störung physiologischer Funktionen und dem eigentlichen Carcinomverlauf tiefere Zusammenhänge bestehen.

Nach SELYE (1950) (13) stellt jeder operative Eingriff eine Aggression auf den Gesamtorganismus dar. Die dabei in gesetzmäßiger Reihenfolge ablaufenden Reaktionsmechanismen faßt man mit dem Begriff "allgemeines Adaptationssyndrom" zusammen.

Dieses Syndrom beinhaltet drei Phasen: die Alarmreaktion, die Widerstandsphase und die Erschöpfungsphase. Im Rahmen eines operativen Eingriffs tritt nur die Alarmreaktion in Erscheinung, die sich hierbei in eine Schockphase und Schockabwehrphase unterteilt.

Die primäre Auslösung für allgemeine Operationswirkungen unterliegt einer diencephalen Steuerung. Auf diesem Wege werden neuro-hormonale Effekte vermittelt, die je nach Ausgangslage zur funktionellen Anpassung und morphologischen Reparation oder zu Erschöpfung und Zusammenbruch des Organismus führen können.

In der Alarmreaktion treten als Folge einer vermehrten Ausschüttung von ACTH und Glucocorticoiden im Organismus stereotype Veränderungen auf, die durch Leukocytose, Schwund der Eosinophilen im Blut, Hyperplasie der Nebennieren und Rückbildung des lymphatischen Gewebes gekennzeichnet

sind (SIEGENTHALER, 1970) (14).
Zusätzlich treten in diesem Rahmen Störungen der Körpertemperatur, der Kreislaufregulation, der Blutgerinnung und bestimmter Fermentaktivitäten im Serum auf. Verminderung des Leberglycogengehaltes bei herabgesetzter Insulinempfindlichkeit, eine negative Stickstoffbilanz und Störungen der Elektrolytbalance kennzeichnen weiterhin die katabole Stoffwechselsituation des Organismus unter Stressbedingungen (HOLLE-SONNTAG, 1960) (15).

Eine Stressituation für den Organismus nach thoraxchirurgischen Eingriffen wird durch die Tatsache erschwert, daß es über eine Änderung der Ventilation zum verminderten Gasaustausch der Lunge kommt, auch dann, wenn die Atemoberfläche nicht oder nur unwesentlich verringert wurde (G. BRANDESKY, 1962) (16).

Bereits die Ruhigstellung und Schonatmung der operierten Seite, verbunden mit einer eventuellen Pleurareaktion, sind hinreichende Gründe für eine verminderte Atemtätigkeit der Lunge.

Es findet sich nach Lungenresektionen, aber auch nach bloßen Probethorakotomien, eine Verminderung der Sauerstoffsättigung bis gegen den achten und zehnten postoperativen Tag. Bei gleichzeitiger mangelhafter kreislaufdynamischer Anpassung kann es in einzelnen Fällen auch zu einer beträchtlich protrahierten Hypoxämie kommen. In den gleichen Zeitabschnitt fällt die postoperative Frühletalität (H. J. VIERECK, 1971) (17).

Die nach thoraxchirurgischen Eingriffen auftretenden charakteristischen Veränderungen des weißen Blutbilds (bis zum zehnten postoperativen Tag anhaltende Leukocytose mit Linksverschiebung, sowie Lymphopenie und Monocytose) übersteigen in Höhe und Dauer den Rahmen der üblichen Reizbeantwortung von Stressituationen. Es erscheint gerechtfertigt, sie als Ausdruck einer latenten Hypoxämie anzusehen (16).

Ihre pathophysiologische Erklärung finden diese Erscheinungen in einer vermehrten Ausschüttung von ACTH durch die Adenohypophyse und durch intrapleurale Druckänderungen bei der Thorakotomie, mit Verlust der Granulocytenspeicherfähigkeit der Lunge und konsekutiver Ausschwemmung

von Leukocyten in das periphere Blut (BIERMANN, 1952) (18).

Eine charakteristische Eigenschaft der Tumoren liegt in ihrer Fähigkeit, unter anaeroben Bedingungen große Mengen Lactat zu bilden, d.h. sie besitzen eine hohe glycolytische Kapazität (S. RAPOPORT, 1969) (19). Daneben zeigen sie auch unter aeroben Bedingungen eine ausgesprochene glycolytische Aktivität (18). Nach P. STRÄULI (1970) (20) bestehen Zusammenhänge zwischen der Anreicherung von Milchsäure in der Umgebung eines glycolysierenden Tumors und besonderen Vorgängen an seiner Penetrationsfront, im Sinne einer erleichterten Infiltration und Propagation von Tumorzellen in bisher noch intaktes Gewebe.

Es wäre zu erwägen, ob eine postoperative latente Hypoxämie, die, wie wir gesehen haben, auch nach einer Probethorakotomie auftreten kann, zu einer Steigerung von Milchsäureprodukten durch den Tumor führt und somit eventuell eine schnellere postoperative lokale Tumorausbreitung begünstigt.

PRUITT et al. (1962) (21) zeigten ferner, daß es im Rahmen operativer Eingriffe an malignen Tumoren zu einer signifikanten Erhöhung von Krebszellen im peripheren Blut kommt, wenn chirurgische Manipulationen am Tumor stattfinden. Es kommt somit zu einer, wenn auch nur vorübergehenden Invasion maligner Zellen, die bei einer Änderung der immunologischen Abwehrlage des Organismus, wie sie bei operativen Stressbedingungen durchaus gegeben sein kann, zu einer beschleunigten Fernmetastasierung führen könnte. Ein auch nur passageres Nachlassen der Produktion tumorzellzerstörender Antikörper könnte somit weittragende Folgen haben (HUMPHREY - WHITE, 1971) (22).

Diese Möglichkeiten einer beschleunigten lokalen Tumorausbreitung sowie früherer Fernmetastasierungen berechtigen die Frage, ob bereits ein chirurgischer Eingriff wie eine Probethorakotomie bei einem an Bronchialcarcinom erkrankten Menschen zu einer Verschlechterung seiner Gesamtsituation und somit zu einer Verschlechterung seiner Lebenserwartung führt. Einen ersten Hinweis hierauf erhält man aus der

postoperativen Operationsletalitätsquote nach Probethorakotomien.

Sie sollte, falls sich ihr Prozentsatz bei der heute stark verbesserten und schonenderen Operationstechnik und Narkosetechnik in vertretbaren Grenzen hält, die oben angeführte These einer in ihrem Ablauf beschleunigten Carcinomkrankheit nach Probethorakotomien zumindest teilweise widerlegen.
Daß dies zuzutreffen scheint, belegt die Tatsache, daß die Operationsletalität nach Probethorakotomien in den letzten Jahren zurückgegangen ist.
Es sei im folgenden Abschnitt hierzu Stellung genommen.

VIII. ZUM BEGRIFF DER OPERATIONSLETALITÄT NACH PROBETHORAKOTOMIEN

Nach BECKER und KNOTHE (1956) (23) faßt die Operationsletalität alle Patienten, die nach einem Eingriff noch in der Klinik verstarben, zusammen, auch wenn die unmittelbare Todesursache nicht der Operation an sich zur Last gelegt werden konnte. Die Autoren gaben für die Operationsletalität der Probethorakotomie einen Wert von 27, 38 % an, der höher als für die Pneumonektomie mit 20, 3 % lag.

Sie zeigten ferner, daß 31, 5 % der primär als inoperabel erkannten Fälle innerhalb der ersten 6, 2 Wochen verstarben.
Folglich würden Kranke, die im Anschluß an eine Probethorakotomie noch während ihres Klinikaufenthaltes starben (27, 38 %), auch ohne einen Eingriff wahrscheinlich um eben die gleiche Zeit ihrem Leiden erliegen.

B. NACHBUR (1968) (24) beziffert die Primärletalität für die Probethorakotomie dagegen nur mit 10 bis 15 %. Im Vergleich hierzu geben J. KRAFT et al. (1970) (25) für die Pneumonektomie eine Primärletalität von 7, 5 % und für die Lobektomie von 4 8 % an. K. PROTZEK (1950) (26) dagegen betrachtete schon damals die Probethorakotomie als praktisch ungefährlich, wogegen er der Lobektomie eine primäre Letalität von 2 bis 4 % und der Pneumonektomie von 5 bis 20 % zuschrieb.

J. R. BELCHER und R. ANDERSON (1965) (27) ermittelten aus 1134 Fällen eine Operationsletalität für die Probethorakotomie von 4 %, dagegen für die Pneumonektomie von 14 % und für die Lobektomie von 6 %.

G. SALZER und P. WURNIG (1956) (28) errechneten aus dem großen Krankengut der chirurgischen Klinik in Wien für Probethorakotomien eine postoperative Letalität von 8, 5 %, gegenüber 11 % bei der Lobektomie und 18, 6 % bei der Pneumonektomie.
Auch in diesem Falle wurden unter dem Begriff der operativen Letalität sämtliche Patienten erfaßt, die noch während ihres Klinikaufenthaltes verstarben.

Nach BARTELHEIMER und MAURER (1962) (29) birgt jede Probethorakotomie Gefahrenmomente in sich.

Diese liegen erstens in ihrer postoperativen Letalitätsquote, die sie nach OVERHOLT und NEPTUNE; CLAGETT u. McDONALD mit 11 % beziffern, zweitens in der Tatsache daß Kranke, bei denen sich ein nichtcarcinomatöses Leiden herausstellt, durch ungünstige Folgen einer Probethorakotomie Nachteile in Bezug auf ihre Grundkrankheit erleiden können (Wiederaufflackern von Infektionen, Einschränkung der cardiopulmonalen Leistung, Verwachsungen, postoperative Mehrbelastung des Herzens, interkurrente Bronchopneumonien).
Die Autoren betonen ferner, daß "anoperierte", inoperable Carcinomkranke häufig einen foudroyanteren Verlauf ihres Leidens erkennen ließen und daß sie postoperativ stärker kreislaufbelastet sind als nicht operierte.

IX. EIGENE ERGEBNISSE

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Krankengut stammt aus den Jahren von 1948 bis 1970. Während dieses Abschnitts wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg 580 operative Eingriffe wegen eines Bronchialcarcinoms vorgenommen.

In der Abb. 1 ist die prozentuale Verteilung der einzelnen Operationsverfahren innerhalb des Gesamtkollektivs dargestellt. Man erkennt, daß der Anteil der Probethorakotomien und somit der Anteil der nicht mehr resezierbaren Fälle mit 30, 0 % einen verhältnismäßig hohen Wert einnimmt.

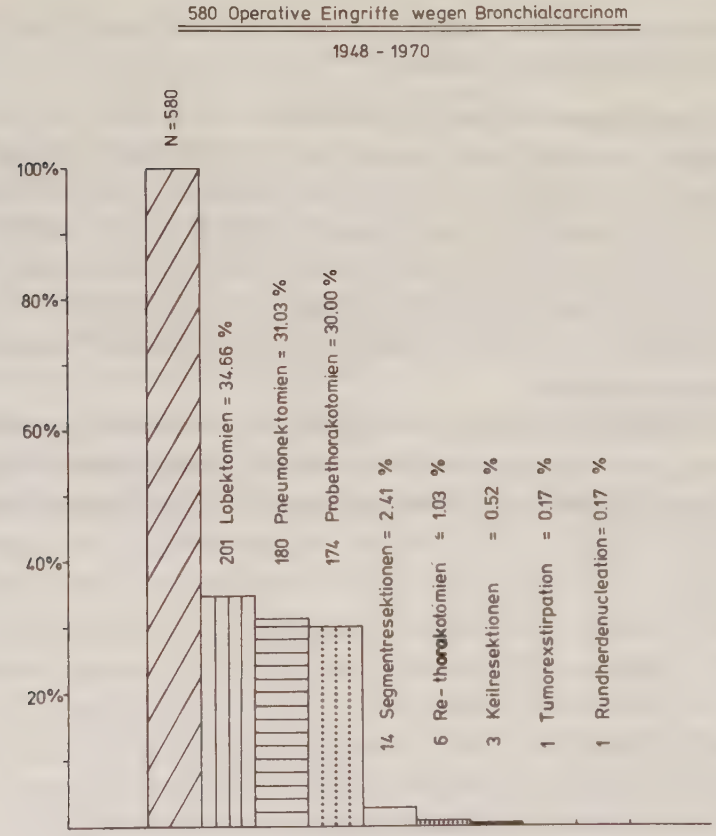

Abb. 1

Für die wichtige Fragestellung nach der postoperativen Primärletalität erschien es zweckmäßig, den langen Zeitabschnitt von 22 Jahren zu unterteilen. Es wurde daher eine Unterteilung von 1948 bis 1960 und von 1960 bis 1970 vorgenommen.

In der Abb. 2 sind die beiden Zeitabschnitte hinsichtlich des prozentualen Anteils der Primärletalität für die einzelnen operativen Eingriffe einander gegenübergestellt.

Es ist aus der Abbildung klar ersichtlich, daß von 1960 bis 1970 sowohl für die Lob- und Pneumonektomie, als auch für die Probethorakotomie ein deutlicher Rückgang der postoperativen Primärletalität zu verzeichnen war gegenüber dem Abschnitt von 1948 bis 1960.

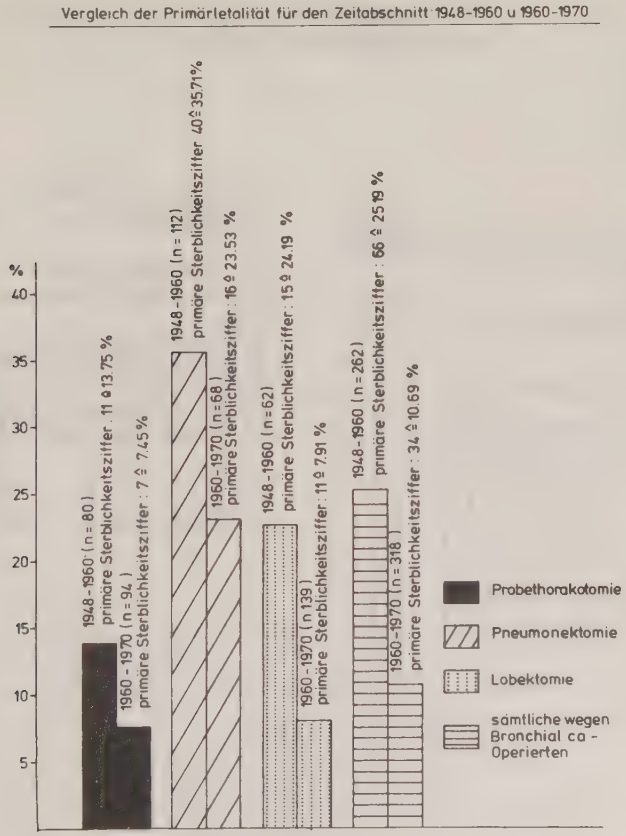

Abb. 2

Eine gegenüberstellende Zusammenfassung für den gesamten Zeitraum von 1948 bis 1970 bezüglich der postoperativen Primärletalität, die hier als Sterblichkeit innerhalb des ersten Monats postoperativ zu verstehen ist, gibt die Abbildung 3 wieder.

In ihr sind noch einmal alle operierten Fälle einander gegenübergestellt. Man erkennt, daß die Probethorakotomie mit einer primären Sterblichkeit von 10, 34 % gegenüber den anderen Gruppen am niedrigsten liegt.

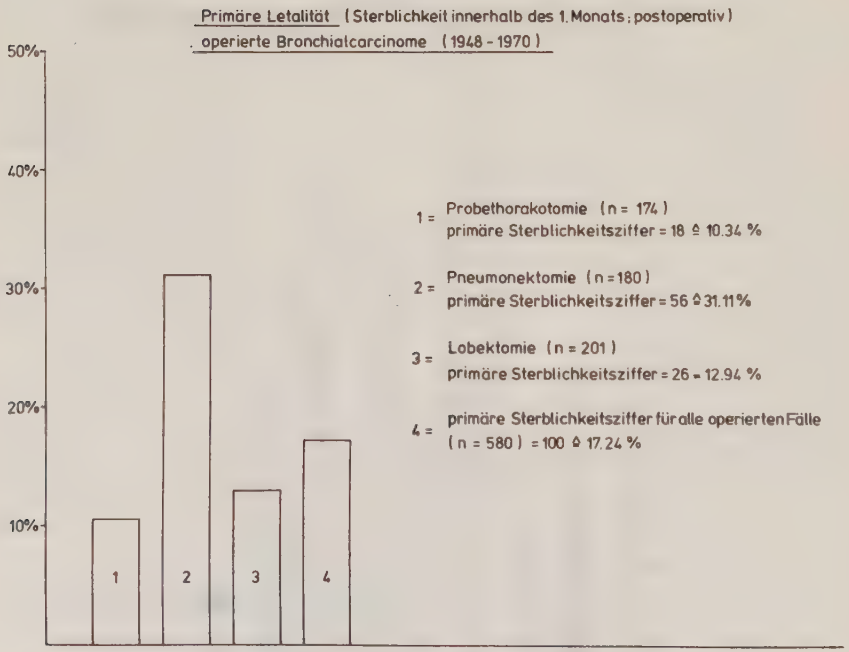

Abb. 3

Abb. 4 zeigt noch einmal gesondert den hier wichtigen Zeitabschnitt von 1960 bis 1970, denn hier wird deutlich, daß generell die Kliniksterblichkeit, insbesondere die nach Probethorakotomien, in den letzten 10 Jahren zurückgegangen ist.

Sie beträgt noch 7,45 % und befindet sich somit in Würzburg im Bereich der unteren Grenze, die allgemein in der Literatur angegeben wird.

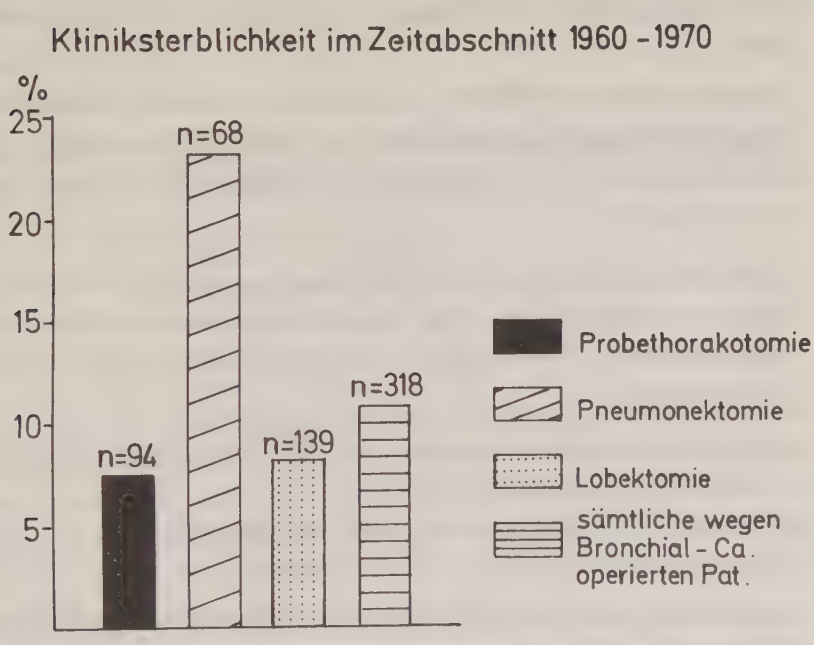

Abb. 4

Bei den für diese Arbeit wichtigen 174 Probethorakotomien (von 1948 - 1970) war es nur in 139 Fällen möglich, exakte Angaben über die Überlebensdauer der Kranken zu ermitteln. Sofern das Todesdatum der Patienten nicht im Krankenblatt oder in entsprechenden Karteikarten vermerkt war, erfolgte Benachrichtigung eventuell noch vorhandener Familienangehöriger, oder des Hausarztes oder zuständiger standesamtlicher Behörden.
Leider waren in 35 Fällen keine genauen Angaben über das weitere Schicksal der Patienten mehr erhältlich.
Die "Aufklärungsquote" hinsichtlich der Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug somit: 80 %.

Die noch verbliebenen 139 Fälle wurden als repräsentative Gruppe für das gesamte Kollektiv wie eine Stichprobe mit einem hinreichend großen Stichprobenumfang angesehen und spätere Berechnungen eben auf diese Stichprobe bezogen.

Gleichzeitig wurden aus den über 2200 insgesamt in dem gesamten Zeitabschnitt zur Klinikaufnahme gekommenen Bronchialcarcinomfällen 151 Fälle stichprobenartig und rein zufällig durch Ziehen von Karteikarten ausgewählt (randomisiert).

Es wurden hierbei allerdings nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen:
1.) primäre Inoperabilität gegeben war.
2.) das Datum des Todes und somit die Überlebenszeit
3.) der gesicherte histologische Befund bekannt waren.

Diese zweite Gruppe der primär inoperablen Bronchialcarcinomkranken wurde der ersten Gruppe der probethorakotomierten Bronchialcarcinomkranken gegenübergestellt.

Ein Vergleich dieser beiden Gruppen sollte nun die Frage beantworten, ob eine Probethorakotomie einen entscheidenden Einfluß auf die Überlebenszeit von Bronchialcarcinomkranken hat.

Eine Bestrahlung erfolgte bei beiden Gruppen.
Die durchschnittliche eingestrahlte Tumordosis betrug rund 7000 RHD Telecobalt. Die Bestrahlungen erfolgten in der Regel in zwei Sitzungen mit 4-wöchentlichem Abstand, unterteilt in zwei Serien zu 3000 RHD und 4000 RHD.
Bei den probethorakotomierten Fällen wurde die Bestrahlung als Nachbestrahlung appliziert. Im allgemeinen wurden die Bestrahlungen von den Patienten gut vertragen.

Bei den probethorakotomierten Fällen betrug das Verhältnis Männer : Frauen 13 : 1, bei den primär inoperablen Kranken 14 : 1 und lag somit in der gleichen Größenordnung.
Diesbezüglich finden sich überall in der Literatur ähnliche Angaben.

Berücksichtigt man die Histologie der probethorakotomierten Kranken (n = 139), so ergibt sich folgende Verteilung:

55 Plattenepithelcarcinome = 39,57 %
(davon 5 weibl. Patienten)

43 kleinzellige Carcinome = 30,94 %
(davon 1 weibl. Patient)

10 Adenocarcinome = 7,19 %
(davon 3 weibl. Patienten)

31 histologisch nicht einwandfrei geklärte Fälle, bei denen allen zwar eine Gewebeprobe entnommen wurde, aber das der histologischen Beurteilung zugrundegelegte Material nicht eindeutig einer der drei oben genannten feingeweblichen Carcinomtypen zugeordnet werden konnte = 22,30 % (davon 1 weibl.)

Die Histologie der primär inoperablen Fälle (n = 151) ergab ein anderes Verteilungsmuster:

84 Plattenepithelcarcinome = 55,63 %
(davon 3 weibl. Patienten)

61 kleinzellige Carcinome = 40,40 %
(davon 7 weibl. Patienten)

6 Adenocarcinome = 3,97 %
(davon 1 weibl. Patient)

Die Klärung der Diagnose erfolgte bei den probethorakotomierten Fällen (n = 139):

52 mal durch Probeexcision bei der bronchoskopischen Untersuchung
53 mal durch eine intraoperative P. E.
1 mal durch Silvermannpunktion
1 mal erst bei der Sektion.

Bei den 31 histologisch nicht gesicherten Fällen verlief
20 mal die P. E. bei der Bronchoskopie negativ
10 mal war sie intraoperativ erfolglos und in
1 Fall erbrachte die transthorakale Punktion nach SILVERMANN kein Ergebnis.

Bei den primär inoperablen Bronchialcarcinomen (n = 151) erfolgte die Sicherstellung der histologischen Diagnose
107 mal durch bronchoskopische Probeexcision
28 mal durch Exstirpation befallener Halslymphknoten
12 mal durch eine Silvermannpunktion und in
2 Fällen durch bioptische Untersuchung von Fernmetastasen aus der Axillar- bzw. Glutaealregion. In jeweils
1 Fall erbrachte die Mediastinoskopie, im anderen eine Pleurapunktion den positiven histologischen Befund.

Die folgende Abbildung 5 soll einen Vergleich der Durchschnittsalter der primär inoperablen Fälle (n = 151) und der probethorakotomierten Fälle (n = 139) veranschaulichen.
Eine Unterteilung erfolgte hierbei nach dem histologischen Befund. Die Beschreibung: "bestrahlt" meint dabei nur die primär inoperablen Fälle; "operiert" bedeutet Probethorakotomie (de facto wurden beide Gruppen einer Bestrahlung unterzogen).
Die histologisch ungeklärten, probethorakotomierten Fälle (n = 31) wurden in diesem Vergleich nicht berücksichtigt.

Aus dieser Abbildung geht hervor, daß das Durchschnittsalter der Plattenepithelcarcinomkranken am höchsten, das der Adenocarcinomkranken am niedrigsten liegt. Dazwischen ordnen sich die kleinzelligen Carcinome ein.

Es erscheint von Interesse zu erwähnen, daß das Durchschnittsalter der primär inoperablen Fälle bei allen 3 histologischen Typen höher liegt als das Durchschnittsalter der probethorakotomierten. Für die Errechnung der einzelnen Altersklassen wurde der Zeitpunkt der Operation bzw. der Diagnosestellung für die Inoperablen gewählt.

Genaue Zahlenangaben mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes sind aus der Abbildung ersichtlich.

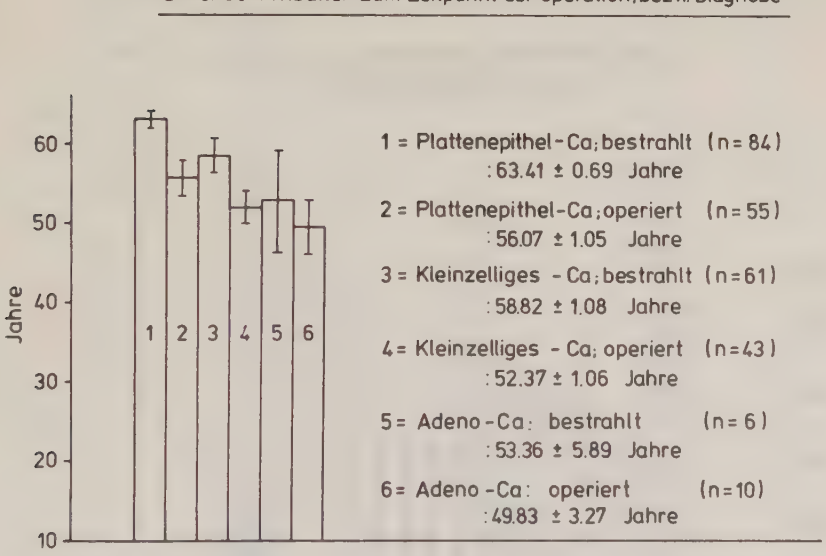

Abb. 5

Die Abbildungen 6, 7, 8 und 9 vergleichen die probethorakotomierten und die primär inoperablen Plattenepithelcarcinome und die probethorakotomierten kleinzelligen Carcinome mit den primär inoperablen kleinzelligen Carcinomen.

Es wurde der Versuch gemacht, auf graphische Weise einmal den Grund der Inoperabilität bei den probethorakotomierten an Hand der Operationsbefunde, mit den Ursachen der Inoperabilität bei den primär inoperablen an Hand der

röntgenologischen und klinischen Befunde, darzustellen.
Die Histologie wurde insofern berücksichtigt, als bei jeder Darstellung nur Plattenepithel- oder kleinzellige Carcinome gezeigt werden.

Die Auswertung ergab folgende wesentliche Gesichtspunkte:
1.) Bei den probethorakotomierten Plattenepithelcarcinomen waren in 47,27 % der Fälle mediastinale Metastasen, in 27,27 % der Fälle eine Infiltration des Primärtumors in das Mediastinum und in 16,36 % ein Überschreiten der Lappengrenze die Hauptursachen der Inoperabilität. Es waren also sowohl technische als auch prognostische Inoperabilität gegeben.

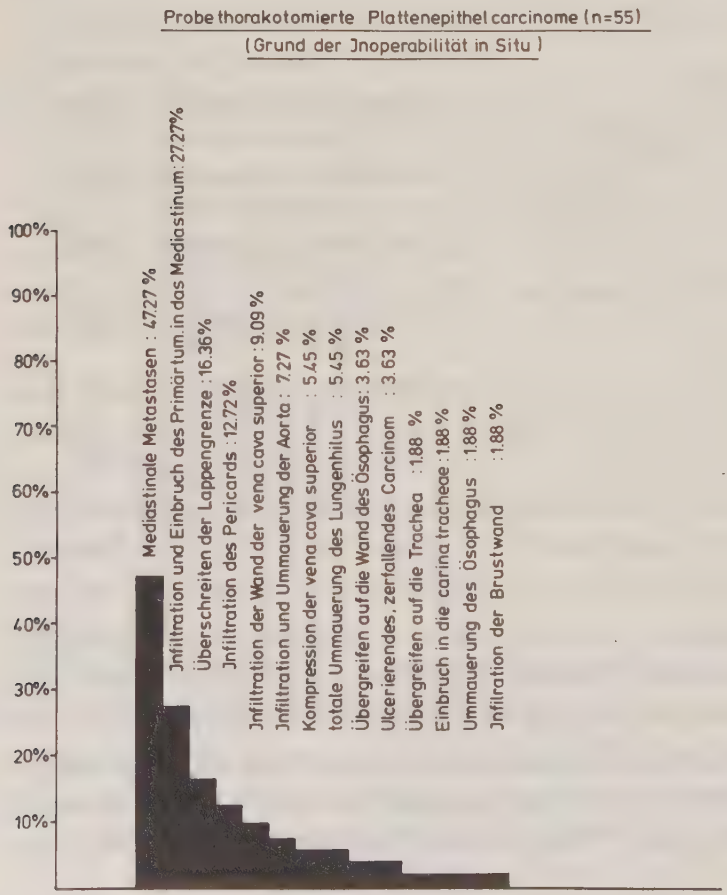

Abb. 6

2.) Bei denjenigen Plattenepithelcarcinomen, die bereits primär als inoperabel erkannt waren, die also auch nicht mehr für eine Probethorakotomie in Frage kamen, waren in 38,09 % die lokale Tumorausdehnung, in 30,95 % cardiale und cardiovaskuläre Begleitkomplikationen und in 21,42% vorhandene Fernmetastasen hinreichende Gegenanzeigen für eine Operation.

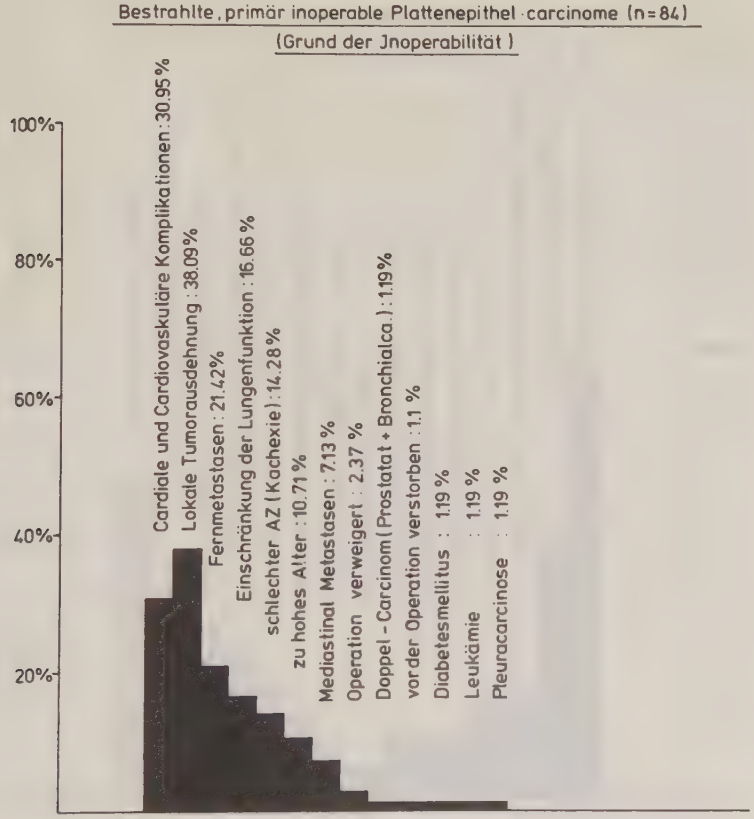

Abb. 7

3.) Die probethorakotomierten kleinzelligen Bronchialcarcinome wiesen in 58, 32 % mediastinale Metastasen und in 37, 20 % eine Infiltration des Mediastinum auf.

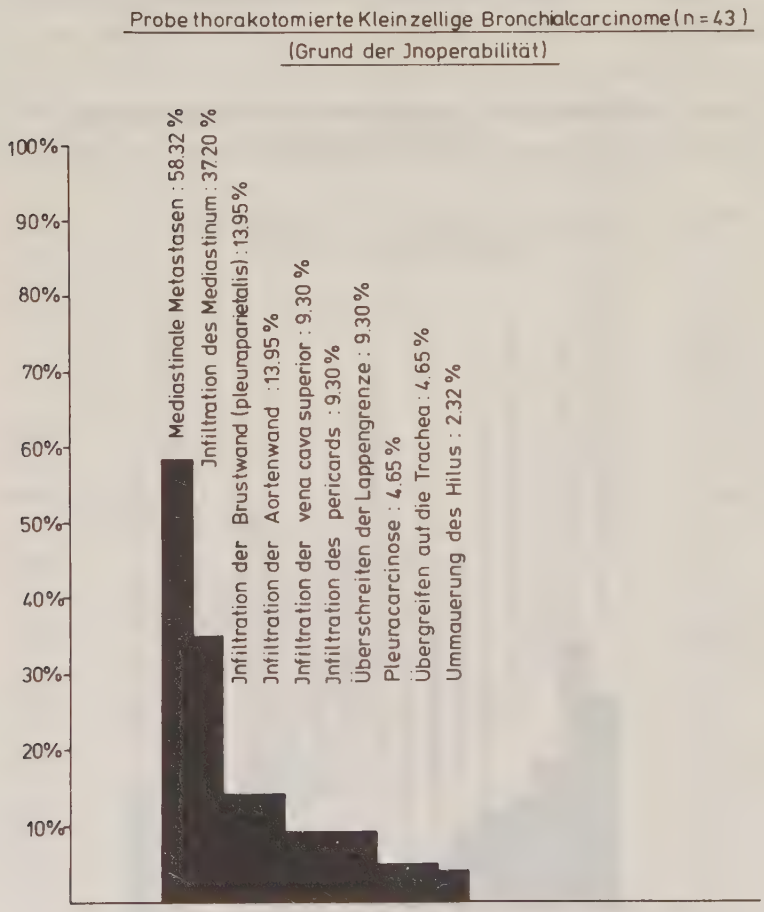

Abb. 8

4.) Primär inoperable, kleinzellige Bronchialcarcinome begründeten ihre Inoperabilität in 40, 98 % durch Fernmetastasen, in 26, 22 % durch die lokale Tumorausdehnung und in 21, 31 % durch mediastinale Metastasen.

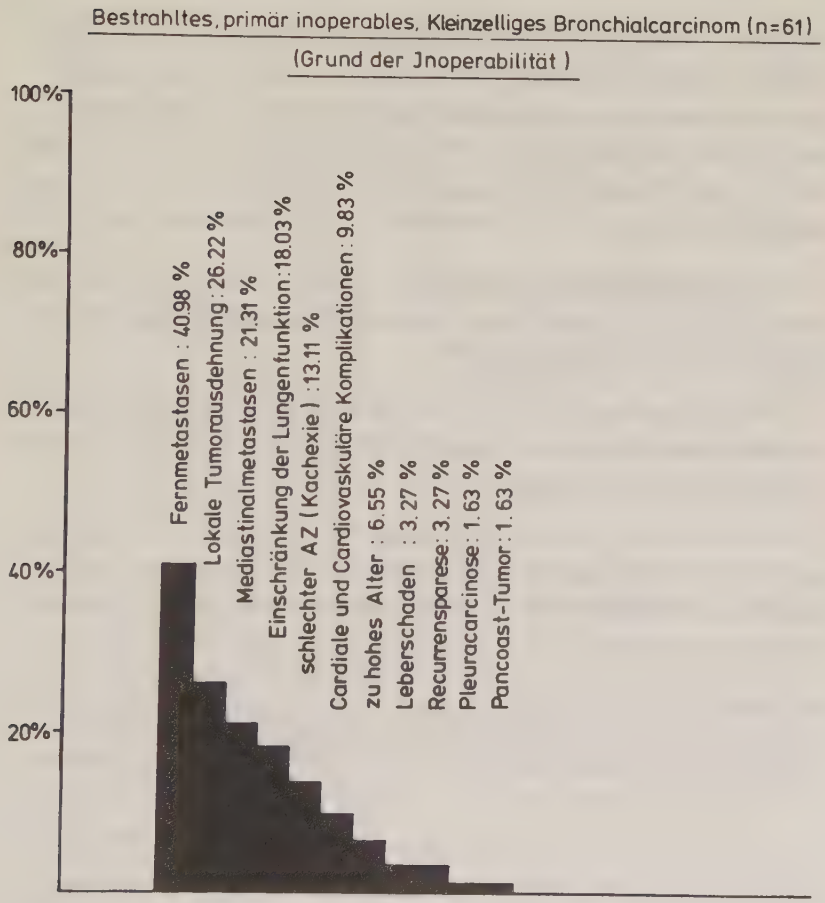

Abb. 9

Es erscheint bei diesem Vergleich augenscheinlich, daß kleinzellige, d.h. histologisch undifferenzierte Bronchialcarcinome, durch eine frühe Fernmetastasierung und Plattenepithelcarcinome, d.h. histologisch ausgereifte, differenzierte Formen, durch ihre örtliche Wachstumstendenz und Gewebsinfiltration den Grund für eine spätere Inoperabilität liefern.

Vergleicht man die mittlere Überlebenszeit der (nachbestrahlten) probethorakotomierten Bronchialcarcinome mit der mittleren Überlebenszeit der primär inoperablen, bestrahlten Bronchialcarcinome, alle geordnet nach dem histologischen Befund, wobei die Überlebenszeit für die operierten Fälle vom Tag der Operation an, für die primär inoperablen vom ersten Tag der Bestrahlung an errechnet wurde, so ergibt sich folgendes:

a.) Probethorakotomierte Plattenepithelcarcinome überlebten im Durchschnitt länger als die primär inoperablen Plattenepithelcarcinome (8,36 $\pm$ 0,97 bzw. 7,83 $\pm$ 0,64 Monate).

b.) Probethorakotomierte kleinzellige Carcinome überlebten im Mittel ebenfalls länger als primär inoperable kleinzellige Carcinome (6,43 $\pm$ 0,65 bzw. 4,82 $\pm$ 0,43 Monate).

c.) Bei der zahlenmäßig kleinsten Gruppe der Adenocarcinome sind die Verhältnisse jedoch umgekehrt, im Durchschnitt überlebten die primär inoperablen Fälle länger als die probethorakotomierten (9,61 $\pm$ 3,79 bzw. 5,72 $\pm$ 1,59 Monate).

Die Abbildung 10 zeigt diese Ergebnisse in graphischer Darstellung als Säulendiagramm mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes.

Mittlere Überlebenszeit beim Bronchialcarcinom
(Probethorakotomie + Bestrahlung ⟷ Bestrahlung)

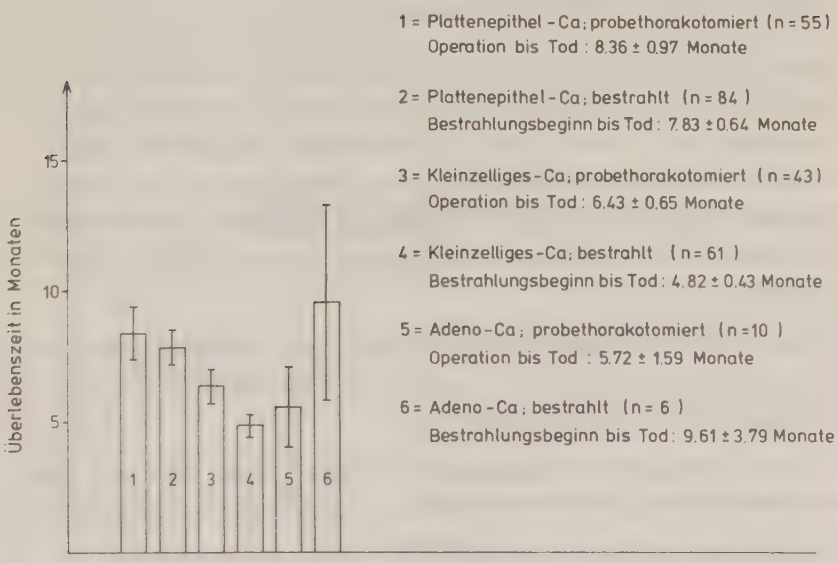

Abb. 10

Prüft man nun diese Ergebnisse mit dem t-Test nach STUDENT, also dem Vergleichstest zweier Mittelwerte, unter Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$, so zeigt sich:

1.) Der Unterschied zwischen den probethorakotomierten Plattenepithelcarcinomen und den primär inoperablen Plattenepithelcarcinomen ergibt keine Signifikanz bezüglich der mittleren Überlebenszeit, $p > 0,5$ ($F = 137$). F steht für Freiheitsgrade.

2.) Der Vergleich zwischen probethorakotomierten kleinzelligen Bronchialcarcinomen und primär inoperablen kleinzelligen Carcinomen weist eine signifikante Abweichung auf. $p < 0,05$ ($F = 102$) Somit überlebten probethorakotomierte kleinzellige Bronchialcarcinome im Durchschnitt signifi-

kant länger als primär inoperable, und das trotz ihres operativen Eingriffs.

3.) Bei der nur kleinen Gesamtzahl der Adenocarcinome ergibt ein Mittelwertsvergleich keine signifikanten Unterschiede, zumal der mittlere Fehler des Mittelwertes für diese Fälle sehr hoch liegt.

Verfolgt man nun an Hand der Krankengeschichten die einzelnen Fälle vom Auftreten erster Symptome an und errechnet eben von diesem Zeitpunkt ab - wiederum unter Berücksichtigung der Histologie - die mittlere Überlebenszeit, so werden interessanterweise die oben angeführten Befunde in allen Punkten bestätigt. Auch die Errechnung der mittleren Überlebenszeit vom Auftreten erster Symptome an gerechnet, also vom frühest erfaßbaren Zeitpunkt an, ergibt:

a.) Probethorakotomierte Plattenepithelcarcinome überlebten länger als die bei Klinikaufnahme als primär inoperabel erkannten Fälle (13, 70 $\pm$ 1, 03 gegenüber 12, 97 $\pm$ 0, 79 Monate).

b.) Gleichsinnig verhalten sich die kleinzelligen Formen, auch hier längeres Überleben der probethorakotomierten gegenüber den primär inoperablen (12, 10 $\pm$ 0, 96 bzw. 8, 81 $\pm$ 0, 59 Monate).

c.) Bei den Adenocarcinomen zeigt sich jedoch auch hier wiederum das umgekehrte Bild: die primär inoperablen Fälle überlebten länger als die probethorakotomierten (14, 17 $\pm$ 3, 84 bzw. 11, 93 $\pm$ 1, 23 Monate).

Dem völlig konkordant verhält sich auch die Prüfung auf Signifikanz im t-Test.

1.) Der Vergleich der Plattenepithelcarcinome ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p > 0, 6$, $F = 137$).

2.) Einen hochsignifikanten Unterschied jedoch erbringt der Vergleich der kleinzelligen Carcinome: $p < 0, 005$ ($F = 102$), d. h. der ohnehin schon bestehende Unterschied wird jetzt für die Überlebenszeit, gerechnet von den ersten Symptomen an, noch schärfer. Probethorakotomierte kleinzellige Carcinome überlebten hochsignifikant länger als primär inoperable.

3.) Wiederum ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Adenocarcinomen ($p > 0,5$, $F = 14$).

Die Abbildung 11 veranschaulicht diese Ergebnisse noch einmal in graphischer Weise als Säulendiagramm.

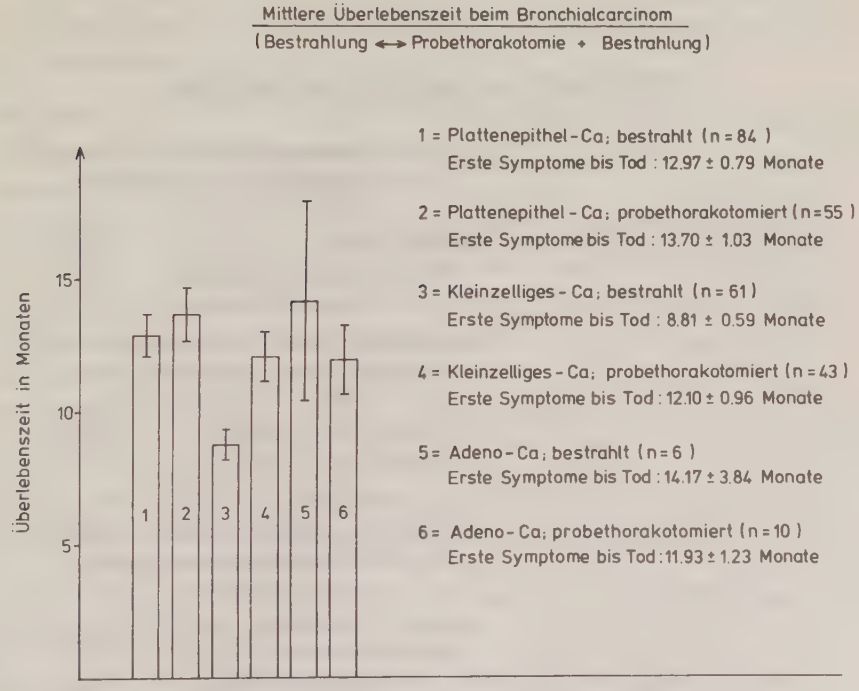

Abb. 11

Ein abgerundetes Bild hierzu ergibt die Betrachtung der mittleren Diagnoseverzögerungszeit für die einzelnen histologischen Typen.

Es ist also jener Zeitraum gemeint, der vom Auftreten erster Krankheitszeichen bis zur Erstellung der ärztlichen Diagnose verstreicht.

Die Abbildung 12 soll diese Ergebnisse als Mittelwertsangaben mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes unterstreichen.

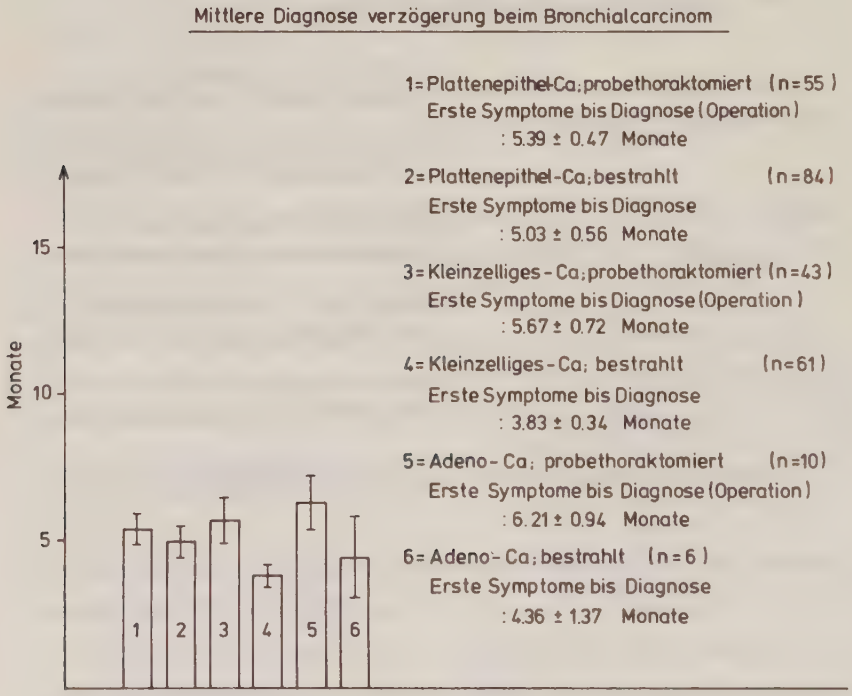

Abb. 12

Die genauere Betrachtung dieses Zahlenmaterials ergibt nun ein ganz eigenartiges Bild:

Bei allen 3 histologischen Typen, d.h. sowohl beim Plattenepithel- und kleinzelligen, als auch beim Adenocarcinom, waren bei den probethorakotomierten Fällen die Zeiträume, die vom Auftreten erster Symptome an bis zur Erstellung der Diagnose verstrichen, länger als bei den primär inoperablen Fällen.

Die Unterschiede sind im t-Test für Plattenepithel- und Adenocarcinome nicht signifikant, für die Gruppe der kleinzelligen Bronchialcarcinome jedoch signifikant ($p < 0,02$; $F = 102$).

Es zeigte sich, daß primär inoperable, kleinzellige Bronchialcarcinomfälle signifikant früher erkannt und als solche diagnostiziert werden als probethorakotomierte kleinzellige Bronchialcarcinomfälle. Da probethorakotomierte Fälle letztlich auch inoperable Kranke darstellen, kann also nicht die Diagnoseverzögerungszeit die Ursache einer späteren Inoperabilität beinhalten, sondern der eigentliche Grund für die Inoperabilität eines Bronchialcarcinoms muß demnach in der Progredienz und dem biologischen Wachstumsverhalten des Tumors liegen. Dies zeigt sich besonders deutlich am kleinzelligen Bronchialcarcinom, das bekanntlich durch seine rasche Wachstumstendenz einen hohen Malignitätsgrad innehat.

Eine kurvenmäßige Auftragungsweise prozentualer Überlebensquoten gegen die Zeit erlaubt eine recht anschauliche Analyse des vorhandenen Materials.

Die Abbildung 13 zeigt eine solche "Absterbekurve" für die untersuchten Plattenepithelcarcinome.

Man erkennt, daß hierbei nur innerhalb der ersten 2 - 4 Monate die Absterbequote der probethorakotomierten Fälle geringfügig höher liegt als die der primär inoperablen Fälle.

Nach 6 und 12 Monaten jedoch (postoperativ bzw. vom Beginn der Bestrahlung an) zeigt sich, daß jetzt die primär inoperablen Fälle zu einem etwas höheren Prozentsatz absterben als ihre Vergleichsgruppe. Dieses Verhältnis bleibt dann auch weiterhin konstant.

Eine statistische Auswertung im Chi - Quadrattest, als Vergleich zweier prozentualer Häufigkeiten, erbringt jedoch keine Signifikanz ($p > 0,8$).

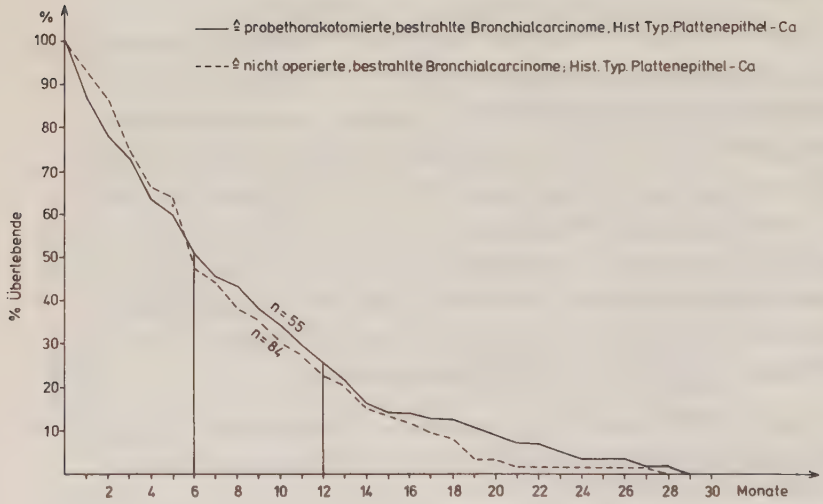

Abb. 13

Etwas anders liegen die Verhältnisse beim kleinzelligen Bronchialcarcinom (Abb. 14).

Hier zeigt sich, daß praktisch von Anfang an, d.h. unmittelbar nach der Operation, die probethorakotomierten kleinzelligen Bronchialcarcinome eine geringere Absterbequote aufweisen als ihre primär inoperablen Partner.

Besonders deutlich zeigen sich diese Unterschiede zwischen dem 6. und dem 12. Monat in der Kurve.
Allerdings wird auch hier, trotz des scheinbar großen Unterschiedes zwischen den beiden Kurven, im Chi-Quadrattest nirgends, d.h. zu keinem beliebigen Zeitpunkt, Signifikanz erreicht ($p > 0,05$).

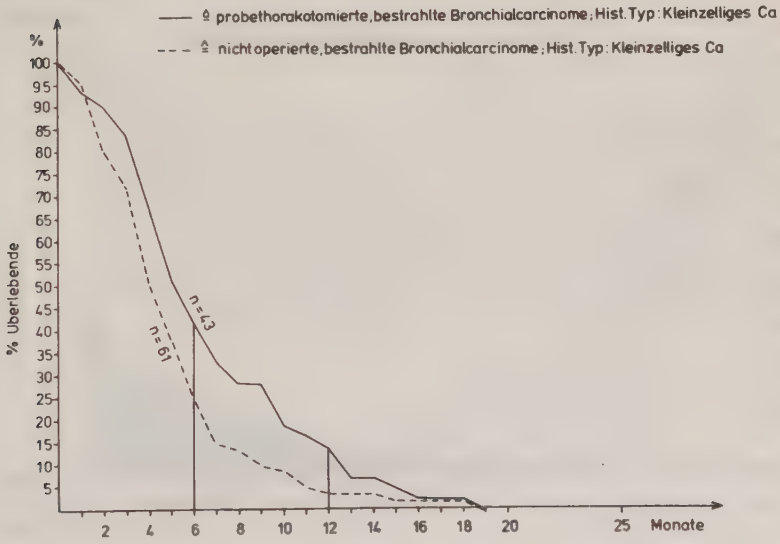

Abb. 14

In Abbildung 15 sind die eben genannten Kurven noch einmal gemeinsam für eine vergleichende Betrachtungsweise dargestellt. Zusätzlich erscheinen hier diejenigen probethorakotomierten Bronchialcarcinome, die nicht eindeutig als solche histologisch verifiziert werden konnten.

Sie zeigen auffälligerweise die geringsten postoperativen Absterbequoten, d.h. unter ihnen finden sich diejenigen "Bronchialcarcinome" mit der längsten Überlebenszeit.
Dies könnte unter Umständen darin seine Erklärung finden, daß hier vielleicht doch einige Fälle vertreten waren, die gar nicht an einem Bronchialcarcinom erkrankt waren.

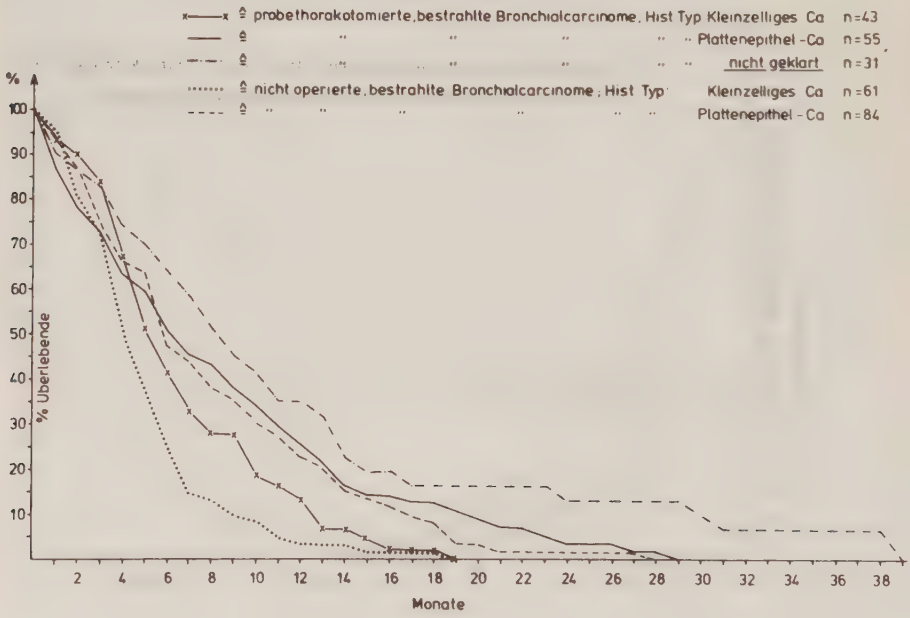

Abb. 15

Es seien abschließend nach Auswertung der klinischen und röntgenologischen Befundberichte die Operations- und Bestrahlungsfolgen bei den untersuchten 139 Probethorakotomien graphisch dargestellt.

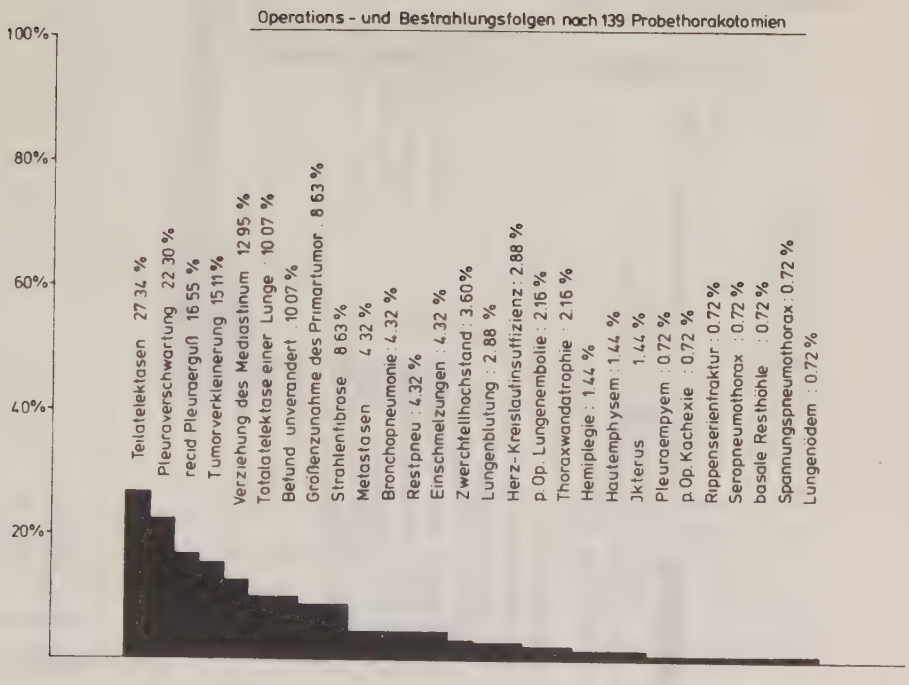

Abb. 16

Im Vergleich hierzu die beiden nächsten Abbildungen: Abb. 17 und 18. Sie zeigen den Einfluß der Bestrahlung beim primär inoperablen Plattenepithel- bzw. beim primär inoperablen kleinzelligen Bronchialcarcinom.

Interessanterweise bestand in den letztgenannten beiden Gruppen eine in etwa gleiche Ansprechbarkeit auf die Strahlentherapie, wenn man berücksichtigt, daß bei den primär inoperablen Plattenepithelcarcinomen in rund 50 % und bei den primär inoperablen kleinzelligen Carcinomen in rund 60 % der Fälle eine deutliche klinische und röntgenologische Besserung und Rückbildung des Primärtumors zu verzeichnen war.

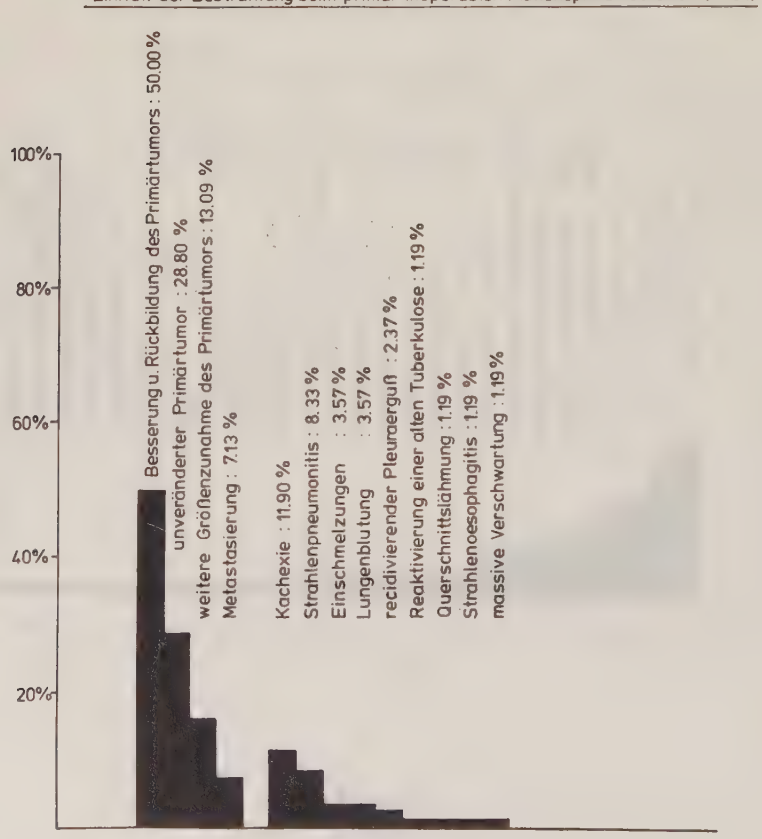

Abb. 17

Einfluß der Bestrahlung beim primär inoperablen Kleinzelligen Bronchialcarcinom
(n = 61)

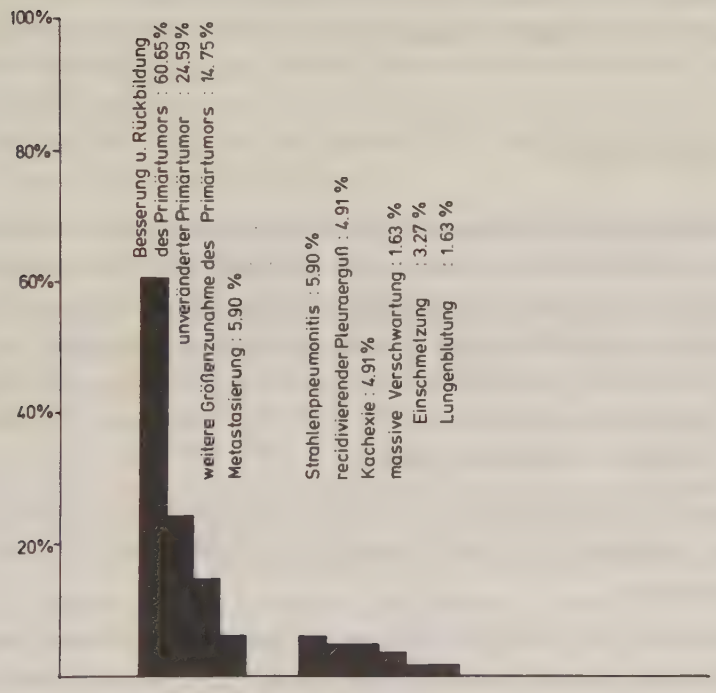

Abb. 18

Es bleibt weiterhin wichtig festzuhalten, daß es bei den probethorakotomierten Fällen postoperativ und nach der Bestrahlung nur in 8,63 % der Fälle zu einer röntgenologischen und klinischen Größenzunahme des Primärtumors kam und nur in 4,32% zum Auftreten postoperativer Fernmetastasierungen.
Demgegenüber zeigten die primär inoperablen Plattenepithelcarcinome nach der Bestrahlung in 13,09 % eine Größenzunahme des Primärtumors und in 7,13 % eine weitere Metastasierung.

Bei den primär inoperablen kleinzelligen Bronchialcarcinomen kam es nach der Bestrahlung sogar in 14,75 % zu einer weiteren Größenzunahme des Primärtumors und in 5,9 % zu Metastasierungen. In keinem Fall wiesen

demnach probethorakotomierte Bronchialcarcinome gegenüber primär inoperablen Fällen postoperativ ein beschleunigtes Tumorwachstum oder gehäuftere Fernmetastasierungen auf.

X. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen sich auf den Vergleich einer statistischen Auswertung von 151 Krankengeschichten von primär inoperablen histologisch gesicherten Bronchialcarcinomfällen (aus dem Zeitraum von 1960 bis 1970 an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg) mit 139 probethorakotomierten Bronchialcarcinompatienten, die während des Zeitabschnitts von 1948 bis 1970 an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg in Behandlung standen.

Während des Zeitabschnitts von 1948 bis 1970 wurden an der genannten Klinik insgesamt 174 Probethorakotomien bei Bronchialcarcinompatienten durchgeführt.

Es war nur in 80 % der Fälle (139 von 174 insgesamt probethorakotomierten) möglich, genaue Angaben über das weitere Patientenschicksal zu ermitteln.

Es konnten daher nur die verbliebenen 139 Fälle, bei denen genaue Unterlagen vorhanden waren, für eine vergleichende Untersuchung über den Einfluß der Probethorakotomie auf die Überlebenszeit des Bronchialcarcinoms im Vergleich zum primär inoperablen, bestrahlten Bronchialcarcinom, herangezogen werden.

Daß der Bestrahlung bei Inoperabilität (sowohl für probethorakotomierte als auch für primär inoperable Patienten) der entscheidende Einfluß hinsichtlich einer lebensverlängernden Therapie in der Behandlung des Bronchialcarcinoms zukommt, beweist eine Untersuchung von H. J. EICHHORN (1965) (30).

Es wurde ein Vergleich zweier Überlebenskurven für eine Gruppe probethorakotomierter, aber nicht bestrahlter Patienten, einer Gruppe primär inoperabler Patienten gegenübergestellt, die einer Bestrahlung in Höhe von 6500 bis 9000 RHD unterzogen wurden. Dieser Vergleich erbrachte, daß die Absterbequote für primär inoperable, bestrahlte Kranke hochsignifikant geringer war ($p < 0,001$) als diejenige für probethorakotomierte Kranke, die jedoch keine Bestrahlung erhielten.

Mit diesem Vergleich war somit ein deutlich lebensverlängernder Effekt einer hochdosierten Strahlentherapie beweisbar.

In unserem Fall, wo beide Gruppen bestrahlt wurden, lag jetzt die Absterbequote für die probethorakotomierten Fälle niedriger als für die primär inoperablen Fälle.

Die Ursache hierfür liegt sicher darin, daß probethorakotomierte Fälle gegenüber primär inoperabel erscheinenden Bronchialcarcinomkranken bereits aus allgemein klinischer Sicht her eine positive Auslese darstellen. Es muß sich also, falls die Probethorakotomie keine weittragenden Folgen auf die Überlebenszeit nach sich zieht, ein besseres Abschneiden hinsichtlich der Überlebensdauer für diejenigen Fälle herausstellen, die bereits aus allgemein klinischer Sicht, aber auch vom Lokalbefund her,günstiger zu beurteilen waren, auch wenn sie einer Probethorakotomie unterzogen wurden. Daß dies tatsächlich der Fall war, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Allerdings ließ sich, trotz der auf den Kurven augenscheinlich deutlich sichtbaren Unterschiede (siehe Abb. 13, 14 u. 15) keine Signifikanz bezüglich der Differenz zwischen den Absterberaten der beiden genannten Gruppen nachweisen.

Bei der Diskussion der Ergebnisse sollte man die sog. Diagnoseverzögerungszeit nicht übersehen. HEGEMANN u. HOFERICHTER (1960) (31) veranschlagen für sie einen durchschnittlichen Zeitraum von 7, 5 Monaten, nach FRENZEL u. SCHULZ (1961) (32) soll die Diagnoseverzögerungszeit im allgemeinen bei 6 Monaten liegen; nach SPOHN, DAUM und BENZ zwi-

schen 3 bis max. 11 Monaten (1960) (33). Neuerdings soll nach U. DOLD (1970) (34) in über 50 % der Fälle bei 4 Monaten ein steiler Gipfel für die Verschleppungszeit liegen. - Man hat diesen Zeitraum auch als die sogenannte "fatale Pause in der Erkennung des Bronchialcarcinoms" bezeichnet.

An Hand dieses Zeitabschnitts lassen sich Rückschlüsse über die Wachstumsgeschwindigkeit eines Bronchialtumors ziehen (K. H. BAUER). Außerdem spielt dabei die histologische Qualität des Tumors eine wichtige Rolle, wie WALTER u. KNOTH betonen (1959) (35).

Wenn, wie in unserem Fall, die Diagnoseverzögerungszeit für die primär inoperablen Kranken im Mittel kürzer lag als für die probethorakotomierten Patienten (beim kleinzelligen Bronchialcarcinom sogar um 2 Monate) (siehe Abb. 12), so könnte man annehmen, daß es sich bei den primär inoperablen Kranken um Carcinomfälle mit einer etwas maligneren Verlaufstendenz handelte, als dies bei den probethorakotomierten Kranken der Fall war; denn im allgemeinen wird von den Kranken erst nach dem Auftreten massiver Beschwerden der Arzt konsultiert.

Untersuchungen über die Frühsymptomatik der primär inoperablen und der probethorakotomierten Fälle ließen jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Valenz alarmierender Frühsymptome wie Husten, Gewichtsabnahme, Fieber, Dyspnoe, Hämoptoe usw. erkennen.

Von dieser Seite aus ließen sich somit keine Anhaltspunkte für eine Progredienz des Tumorleidens finden, sondern wenn überhaupt, so nur in dem Zeitraum, in dem Beschwerden von Seiten des Patienten schon bestanden, aber die Diagnose "Bronchialcarcinom" noch nicht gestellt war.

Im Rahmen dieser Überlegungen sei noch einmal auf das Durchschnittsalter des untersuchten Krankenguts eingegangen. Wie aus der Literatur zu entnehmen, liegt der Häufigkeitsgipfel bezüglich des Durchschnittsalters beim Bronchialcarcinom zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr (GUNN u. ROSS 1960) (36) (RADINOV 1963) (37).

Auch in unserem Fall lag das Durchschnittsalter der Patienten um 55 bis 60 Jahre (siehe Abb. 5).

Es ist auffällig, daß das Lebensalter der primär inoperablen Fälle bei allen histologischen Typen stets im Mittel über dem der vergleichsweise probethorakotomierten Kranken lag.
Weiterhin war in beiden Gruppen das Durchschnittsalter der an einem Plattenepithelcarcinom Erkrankten höher als der an einem kleinzelligen Carcinom Erkrankten. Am niedrigsten lagen die Adenocarcinomfälle (siehe Abb. 5).

Dies mag damit erklärt sein, daß grundsätzliche alle operierten Patienten letztlich einem gewissen Selektionsverfahren unterzogen wurden, bevor man sich zu einer Operation entschloß. Es erscheint daher verständlich, daß auch das Lebensalter eines Patienten für den Chirurgen eine wichtige Rolle spielt, denn die Chancen, daß ein jüngerer Patient im allgemeinen dem Stress einer Operation besser widersteht als ein älterer Mensch, liegen auf der Hand.

Ein Vergleich der primär inoperablen Patienten mit operierten Kranken muß also zunächst stets im Hinblick auf das Alter eine gewisse Diskrepanz aufweisen.

Ein interessanter Gesichtspunkt hierzu ergibt sich aus dem Befund, daß die durchschnittliche Überlebenszeit bei probethorakotomierten Patienten unter 50 Jahren (n = 40; $\bar{x}$: 44, 94 $\pm$ 0, 69 Jahre) mit 7,9 Monaten gegenüber durchschnittlich 8, 3 Monaten bei probethorakotomierten Patienten über 50 Jahren (n = 99; $\bar{x}$: 57, 83 $\pm$ 0, 51 Jahre) geringfügig niedriger lag.

Wäre nämlich der Probethorakotomie ein entscheidender Einfluß auf die Überlebenszeit beim Bronchialcarcinom zuzuschreiben, so sollte sich dieser gerade bei den älteren operierten Patienten nachweisen lassen.

Dies scheint aber an Hand unserer Ergebnisse nicht zuzutreffen. Die Befunde lassen darauf schließen, daß das eigentliche Tumorleiden selbst den entscheidenden Einfluß auf die Überlebensdauer probethorakotomierter Bronchialcarcinomkranker ausübt.
Ein jüngerer Organismus mag zwar dem Stress einer Operation mehr Reserven und Widerstandskraft entgegensetzen als dies ein älterer Organis-

mus vermag, letztlich entscheiden die Progredienz und das im allgemeinen schnellere Tumorwachstum in einem jüngeren Organismus über den Ausgang des Leidens.

Was den histologischen Aspekt des untersuchten Krankenguts betrifft, so überwogen in beiden Gruppen die Plattenepithelcarcinome, gefolgt von den kleinzelligen Bronchialcarcinomen, den zahlenmäßig kleinsten Anteil machten die Adenocarcinome aus (s. o.). Dieses Verteilungsmuster bezüglich der Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen wird von der Literatur her bestätigt (38, 39, 40, 41).

G. SALZER (42) hat in einer sehr bekannten Publikation darauf hingewiesen, daß die Zuordnung des Bronchialcarcinoms zu einem der drei genannten histologischen Typen mitunter außerordentlich schwierig ist und zusätzlich von dem einzelnen Untersucher abhängt.

Er konnte nämlich zeigen, daß verschiedene histologische Gutachter bei der Beurteilung von Gewebsschnitten aus dem gleichen Tumor (Bronchialcarcinom) durchaus nicht immer zu dem gleichen Ergebnis kamen. Abweichungen bis zu 40 % hinsichtlich einer histologischen Einteilung waren keine Seltenheit.
Er sprach daher von einem "Fiasko in der histologischen Klassifizierung des Bronchialcarcinoms".

Eine der Ursachen für dieses Phänomen liegt sicher darin, daß nach SALZER innerhalb der Gewebeformation eines einzigen Bronchialcarcinomtumors mitunter nebeneinander z. B. Plattenepithel- und kleinzellig undifferenzierte Zellverbände auftreten können.

Es erscheint daher angebracht, vergleichende Therapieresultate zwischen den einzelnen histologischen Typen zunächst mit einer gewissen Zurückhaltung zu beurteilen.

VIERECK u. MUTH (43), HELLRIEGEL (44), F. MAVROMMATIS (45), BARTELHEIMER und MAURER (23) u. a. konnten zeigen, daß bei einwandfrei gesicherter histologischer Diagnose beim inoperablen Plattenepithelcarcinom nachweisbar die längste Überlebenszeit zu ermitteln war.

Sie betrug z. B. bei VIERECK u. MUTH im Mittel 14,4 Monate vom Auftreten erster Symptome an, lag beim undifferenzierten, kleinzelligen Bronchialcarcinom bei 4,2 Monaten und beim Adenocarcinom des Bronchus bei durchschnittlich 12,4 Monaten.

Nach HELLRIEGEL hatten Bestrahlungen bis zu 9000 RHD und mehr einen echten lebensverlängernden Effekt, wobei nach 3 Jahren noch 7,6 % der Plattenepithel- und nur 2,4 % der kleinzelligen Bronchialcarcinome überlebten, bei denen ebenfalls eine primäre Inoperabilität vorlag.

Diese Tendenz, daß abhängig vom histologischen Typ Unterschiede in der Überlebenszeit der Bronchialcarcinome zu finden sind, konnten die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen.
Plattenepithelcarcinome überlebten am längsten, die kürzeste Überlebenszeit mit 4,8 Monaten fand sich bei den kleinzelligen Carcinomen. Adenocarcinome ordneten sich zwischen den beiden Extremen ein (gerechnet vom Tag der Operation bzw. der ersten Bestrahlung an) (siehe Abb. 10).

Errechnet man vom Auftreten erster Symptome an die mittlere Überlebenszeit, so hatten probethorakotomierte Plattenepithelcarcinome 13,7 Monate, primär inoperable Plattenepithelcarcinome 12,9 Monate; kleinzellige probethorakotomierte Bronchialcarcinome 12,1 Monate, primär inoperable 8,8 Monate, nur bei den Adenocarcinomen fand sich eine längere Überlebensdauer von 14,1 Monaten bei den primär inoperablen Fällen gegenüber 11,9 Monaten bei den probethorakotomierten (siehe Abb. 11).

Diese Tatsachen lassen darauf schließen, daß eine Probethorakotomie im Vergleich zu primär inoperablen Bronchialcarcinomkranken nicht eine echte Verkürzung der Lebenserwartung im Falle einer zusätzlichen späteren Bestrahlung nach sich ziehen kann (siehe H. J. EICHHORN, 31), insbesondere wenn, wie beim kleinzelligen Bronchialcarcinom mit seiner anerkannt hohen Malignität, probethorakotomierte Patienten signifikant ($p < 0,005$) länger überleben als vergleichsweise primär inoperable kleinzellige Bronchialcarcinomfälle.

Der Tatsache, daß primär inoperable Adenocarcinomkranke länger überleb-

ten als probethorakotomierte Adenocarcinomkranke, kann man hierbei angesichts der sehr geringen Fallzahl keine statistische Bedeutung zumessen.

Es erscheint daher möglich, den Schluß zu ziehen, daß die Probethorakotomie, wenn sie einen Einfluß auf die Überlebenszeit des Bronchialcarcinoms hat, ihn wohl in erster Linie in ihrer postoperativen Letalitätsquote verursacht.

Es sei in diesem Zusammenhang noch einmal auf die "Absterbekurven" in Abb. 13, 14 und 15 verwiesen; sie lassen, wie schon WURNIG (44) (1954) gezeigt hat, an Hand ihres zeitlichen Verlaufs genaue Angaben über die biologische Wertigkeit eines Carcinomtyps zu, andererseits kann man auch kurvenmäßig den Erfolg oder Mißerfolg eines Therapieunterfangens festhalten.

Wie aus den gezeigten Kurven hervorgeht, läßt sich über den gesamten Krankheitsverlauf, entsprechend dem histologischen Typ, nirgendwo ein schlechteres Abschneiden der Probethorakotomie gegenüber den primär inoperablen Carcinomfällen nachweisen.
Im Gegenteil, bei nachfolgender Bestrahlung weisen die probethorakotomierten Fälle stets eine geringere Absterbequote als die primär inoperablen, bestrahlten Fälle auf.
Auch diese Verlaufsbeobachtungen lassen somit nicht die Schlußfolgerung zu, eine Probethorakotomie verursache ein schnelleres Absterben der Patienten.

Interessanterweise zeigten diejenigen probethorakotomierten Fälle, bei denen es nicht gelang, die genaue histologische Diagnose zu eruieren, die längsten Überlebenszeiten (bis zu 40 Monate). Der Grund kann darin liegen, daß möglicherweise einige der so operierten Kranken gar nicht an einem Bronchialcarcinom erkrankt waren.

BECKER und KNOTHE (1958) (45) wiesen in einer Arbeit bereits darauf hin, daß intraoperative Fehldiagnosen durchaus vorkommen. Nach ihren Angaben sollen sie bei Lungenerkrankungen mit 5 bis 30 % max. sogar unverhältnismäßig häufig sein.
Solche Fehldiagnosen können u. U. Anlaß späterer falscher therapeutischer

Folgerungen sein, insbesondere bei einer konservativen Krebstherapie.

Wäre nun die Probethorakotomie per se ein den Kranken sehr belastender Eingriff, so müßten sich auch hier verhältnismäßig hohe Absterberaten zeigen. Daß dies nicht der Fall ist, zeigt die Kurve (Abb. 14).

Aus den Abb. 16, 17 und 18 geht hervor, daß die oft aufgestellte Behauptung, eine Probethorakotomie führe zu einem beschleunigten postoperativen Tumorwachstum und zur Absiedlung von Fernmetastasen, zumindest an Hand des Krankengutes an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg nicht zutrifft.

Es zeigte sich nämlich, daß auch unter einer Strahlentherapie bei den primär inoperablen Bronchialcarcinomkranken in einem deutlich höheren Prozentsatz als bei den probethorakotomierten Fällen während und nach der Röntgentherapie Metastasierungen und ein beschleunigtes Tumorwachstum auftraten.

Die Probethorakotomie scheint demnach, im Falle ihrer Indikationsstellung, ein berechtigter Eingriff zu sein und verdient nicht den Ruf, die ohnehin schlechte Lebenserwartung bei Bronchialcarcinomkranken noch zu verkürzen.

Berücksichtigt man weiterhin den Umstand, daß im Falle einer Vorbestrahlung, wie VIERECK in seinem Referat auf dem bayer. Chirurgenkongress 1972 in Würzburg hervorgehoben hat, bis zu 10 % der Fälle, deren vorheriger Befund eine erfolgreiche Operation bezweifeln ließ, einer nachfolgenden Operation zugänglich werden, so sollte man auch in Zukunft den Kranken diese letzte Chance einer Heilung, falls die Probethorakotomie doch noch eine Operabilität erweist, durch sofort anschließende Resektion des Krankheitsherdes, zukommen lassen. Die Begründung hierfür kann man darin sehen, daß man mittels einer Vorbestrahlung eine Vernichtung okkulter Metastasen im Thoraxraum und eine Devitalisierung des Primärtumors bei ausreichend hoher Dosierung der Bestrahlung erreichen kann. Somit wäre eine Möglichkeit gegeben, zumindest einige Fälle fraglicher Operabilität doch noch einer chirurgischen Behandlung zuzuführen. Sollte sich dennoch

eine Inoperabilität im Rahmen der Thorakotomie erweisen und der Eingriff als eine Probethorakotomie beendet werden, so scheint diese zumindest nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit die weiteren Überlebenschancen der betroffenen Patienten nicht zu verschlechtern.

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Es war die Aufgabe dieser vorliegenden Arbeit festzustellen, ob eine Probethorakotomie einen entscheidenden Einfluß auf die Überlebenszeit des Bronchialcarcinoms im Vergleich zum primär inoperablen, bestrahlten Bronchialcarcinom ausübt.

Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurden die Krankengeschichten sämtlicher probethorakotomierter Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg innerhalb des Zeitraums von 1948 bis 1970 ausgewertet.

Innerhalb dieses Zeitraums wurden 580 operative Eingriffe wegen eines Bronchialcarcinoms ausgeführt.
Hiervon waren 174 Probethorakotomien. In 139 Fällen war es möglich, genaue Angaben über das weitere Schicksal der Patienten zu ermitteln.

Es konnten daher für einen statistischen Vergleich nur die 139 verbliebenen Fälle herangezogen werden.

Gleichzeitig wurden 151 Fälle, bei denen eine primäre Inoperabilität vorlag und die nur noch einer Bestrahlungstherapie zugänglich waren, in zufälliger randomisierter Reihenfolge aus über 2200 Bronchialcarcinomfällen (von 1948 bis 1970) innerhalb des Zeitabschnitts von 1960 bis 1970 ausgewertet.

Der Vergleich dieser beiden Gruppen erbrachte, daß der Probethorakotomie kein entscheidender Einfluß auf die Überlebenszeit beim Bronchialcarcinom zukommt.

Unter Berücksichtigung der Histologie überlebten probethorakotomierte, nachbestrahlte Patienten sogar etwas länger als vergleichsweise primär inoperable bestrahlte Fälle.

Die mittlere Überlebenszeit beim Plattenepithelcarcinom probethorakotomiert und bestrahlt betrug 8,36 Monate gegenüber 7,83 Monaten beim primär inoperablen bestrahlten Plattenepithelcarcinom.

Beim kleinzelligen Bronchialcarcinom, probethorakotomiert und bestrahlt, lag die mittlere Überlebenszeit signifikant ($p < 0,05$) mit 6,43 Monaten über der der primär inoperablen, bestrahlten kleinzelligen Bronchialcarcinome mit 4,82 Monaten.

Bei den Adenocarcinomfällen zeigte sich mit 9,61 Monaten bei den primär inoperablen, bestrahlten Fällen eine im Durchschnitt längere Überlebensdauer als bei den vergleichsweise probethorakotomierten Fällen mit 5,72 Monaten.
Statistisch war der Unterschied jedoch wegen der geringen Anzahl der Fälle beim Adenocarcinom nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Arbeit berechtigen die Schlußfolgerung, daß der wesentliche Einfluß der Probethorakotomie auf die Überlebenszeit des Bronchialcarcinoms in der postoperativen Letalitätsquote zu finden ist.

Der Umstand, daß die primäre Letalitätsquote der Probethorakotomie in den Jahren von 1960 bis 1970 in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg auf 7,45 % zurückgegangen ist, ermöglicht die Feststellung, daß eine Probethorakotomie in Fällen, wo auch eine sorgfältigste, praeoperative Diagnostik zu keiner klaren Indikationsstellung gelangt ist, einen berechtigten Eingriff darstellt, der die Lebenserwartung eines Bronchialcarcinomkranken, auch nach endgültigem Beweis einer Inoperabilität, nicht verkürzt.

Da es das Ziel dieser Arbeit war, eine gegenüberstellende Betrachtung über den Verlauf von probethorakotomierten mit primär inoperablen Bronchialcarcinomfällen zu zeigen, konnte, um vergleichbare Gruppen zu erhalten, in den Vergleichsberechnungen die primäre postoperative Klinikletalität mit 7,45 % nach Probethorakotomien nicht mit berücksichtigt werden.

Herrn Professor Dr. med. H. J. Viereck möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und seine freundliche Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung dieser Arbeit herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. E. Kern danke ich für die Übernahme des Korreferates.

LITERATUR

1.	VIERECK, H. J.	Bayer. Chirurgenkongreß 1972, Würzburg
2.	VIEHWEGER, G.	Bayer. Chirurgenkongreß 1972, Würzburg
3.	VIETEN, H.	Langenbecks Arch. Klin. Chir. 325, 514 1969
4.	BARTEL, H.	Thoraxchirurgie 2, 101, 1954 (Stuttgart)
5.	THÜMMLER, M.	Z. Tuberk. 128, 176, 1968
6.	HASCHE, E.	Z. Tuberk. 128, 156, 1968
7.	UICC	International Union Against Cancer TNM Classifikation of malignant Tumors, Geneva 1968
8.	SCHNETZER, J., SALZER, G.	Z. Tuberk. 128, 181, 1968
9.	BAUER, K. H.	Das Krebsproblem, Springerverlag 1963
10.	SCHIESSLE, W., SALZER, G.	Thoraxchirurgie, Stuttgart, 3, 283, 1956
11.	FRANKE, H., IRMER, W.	zit. nach Handbuch der Thoraxchir. 2, 1958, Springerverlag, Hrsg. E. Derra, Düsseldorf
12.	KERN, E., WIEMERS, K. e. a.	Postoperative Frühkomplikationen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Aufl. 1969
13.	SELYE, H.	Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom, Stuttgart, Georg Thieme, 1953
14.	SIEGENTHALER, W., SCHÖNBECK, M., WERNING, C.	Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970 Hrsg. Siegenthaler, W., Bonn
15.	HOLLE, F., SONNTAG, E.	Grundriß der gesamten Chirurgie, Springer Verlag 1960, 7. Aufl. (Berlin-Göttingen-Heidelberg)
16.	BRANDESKY, G.	Thoraxchirurgie, Stuttgart 9, 624, 1961/62

17.	VIERECK, H. J.	unveröffentl. Mitteilungen
18.	BIERMANN, J.	Blood 7, 533, 1952
19.	RAPOPORT, S. M.	Medizinische Biochemie 1969, VEB Verlag, Volk u. Gesundheit, Berlin
20.	STRÄULI, P.	Zit. aus klin. Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970, Hrsg. Siegenthaler, W., Bonn
21.	PRUITT, I., e. a.	Surg. Gynec. Obstet. 114 (1962)
22.	HUMPHREY, J. H., WHITE, R. G.	Immunologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
23.	BECKER, W. H., KNOTHE, W.	Thoraxchirurgie 3, 67, 1955/56
24.	NACHBUR, B.	Thoraxchirurgie 16, 455, 1968
25.	KRAFT, J., e. a.	Thoraxchirurgie 18, 9, 1970
26.	PROTZEK, K.	Dtsch. med. Wschr. 1950, 1357
27.	BELCHER, J. R., ANDERSON, R.	Brit. Med. J. 1965, 1, 948
28.	G. SALZER, WURNIG, P.	Bruns' Beitr. klin. Chir. 193, 369, 1956
29.	BARTELHEIMER, H. u. MAURER, H. J.	Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
30.	EICHHORN, H. J.	Dtsch. med. Wschr. 26, 1157, 1965
31.	HEGEMANN, G., HOFERICHTER, J.	Dtsch. med. Wschr. 31, 377, 1968
32.	FRENZEL, H. u. SCHULZ, C. H.	Dtsch. med. Wschr. 86, 1600, 1961
33.	SPOHN, K., DAUM, R., u. BENZ, K.	Langenbecks Arch. klin. Chir. 294, 740, 1960
34.	DOLD, U.	Dtsch. med. Wschr. 2, 53, 1970
35.	WALTHER, H., KNOTHE, W.	Krebsforschung 48, 468, 1959

36.	GUNN, S. u. ROSS, C.	Canad. Med. Ass. J. 83, 1960
37.	RADINOV, V.	Zit. nach Zentr.-Org.ges.Chir. 177, 277, 1963
38.	KAHLAU, G.	Ergebn. allg. Path. path. Anat. 37, 259, 1954
39.	ALBERTINI, A.v.	Schweiz. med. Wschr. 81, 659, 1959
40.	LINDER, F.	Krebsforschung u. Krebsbekämpfung, Bd. 3, 51, 1951
41.	FREY, E.K., LÜDECKE, H.	Bösartige Lungengeschwülste, in Handbuch der Thoraxchir. Bd. 3, 1955
42.	SALZER, G.	Thoraxchirurgie, Stuttgart 15, 121, 1967
43.	VIERECK, H.J. MUTH, W.	Ärztl. Wschr. 8, 925, 1953
44.	HELLRIEGEL, W.	Strahlentherapie 106, 112, 1959
45.	MAVROMMATIS, F.	Thoraxchirurgie Stuttgart, 1964/65, 412
46.	WURNIG, P.	Thoraxchirurgie Stuttgart, 1954, 281

Lebenslauf

Am 3. 7. 1944 wurde ich, Eberhard Anton Eckert, als Sohn des Architekten Anton Eckert und seiner Ehefrau Josefine, geb. Hipp, in Würzburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Gymnasiums legte ich im Juli 1963 die Reifeprüfung an dem jetzigen Siebold-Realgymnasium in Würzburg ab.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich in Würzburg mit dem Studium der Medizin, das ich im Dezember 1969 mit der medizinischen Staatsprüfung beendete.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an der Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals in Würzburg und an der Medizinischen Universitätsklinik in Würzburg.

Seit April 1971 bin ich am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Würzburg als Assistent beschäftigt.

Eberhard Eckert

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80